

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Oktober 2006 (05.10.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/103015 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07K 5/10 (2006.01) A61K 38/07 (2006.01)  
C07K 5/08 (2006.01) A61K 38/06 (2006.01)  
C07K 5/02 (2006.01) A61K 38/08 (2006.01)  
C07K 7/02 (2006.01) A61K 38/03 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/002617

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. März 2006 (22.03.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 014 245.1 30. März 2005 (30.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): AICURIS GMBH & CO. KG [DE/DE]; Aprather  
Weg 18a, 42117 Wuppertal (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ENDERMANN,  
Rainer [DE/DE]; In Den Birken 152a, 42113 Wup-  
pertal (DE). EHLERT, Kerstin [DE/DE]; Auf Den

Pöthen 51, 42553 Velbert (DE). RADDATZ, Siegfried  
[DE/DE]; Jakob-Böhme-Str. 21, 51065 Köln (DE).  
MICHELS, Martin [DE/US]; 4 Cherrywood Cir-  
cle, Cheshire, CT 06410 (US). CANCHO-GRANDE,  
Yolanda [ES/DE]; Christian-Hess-Str. 79, 51373 Lev-  
erkusen (DE). WEIGAND, Stefan [DE/DE]; Ahornstr.  
21, 82377 Penzberg (DE). FISCHER, Karin [DE/DE];  
Schneebacher Weg 20, 42699 Solingen (DE).

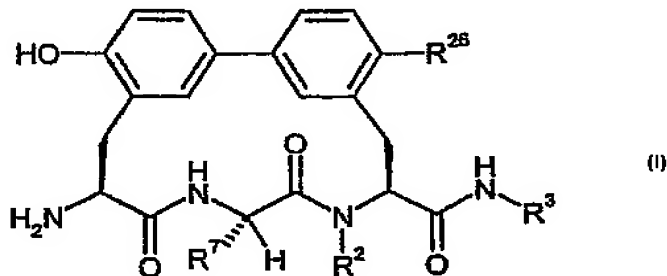
(74) Anwälte: WITTE, Alexander usw.; Witte, Weller & Part-  
ner, Postfach 10 54 62, 70047 Stuttgart (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

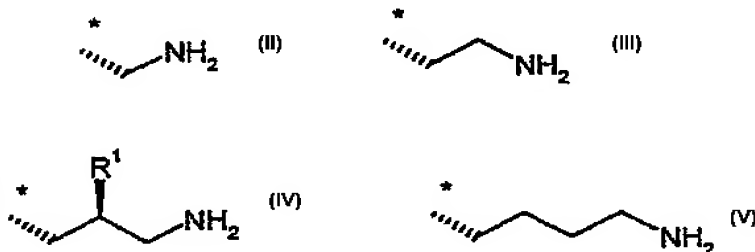
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ANTIBACTERIAL AMIDE-MACROCYCLES V

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE AMID-MAKROZYKLEN V



(57) Abstract: The invention relates to  
antibacterial amide-macrocycles of formula  
(I), in which R<sup>26</sup> represents hydrogen, halogen,  
amino or methyl, R<sup>7</sup> represents a group of  
formula (II), (III), (IV) or (V), where R<sup>1</sup>  
represents hydrogen or hydroxy and \* stands  
for the bonding point on the carbon atom, and  
R<sup>2</sup> represents hydrogen or methyl. The invention  
also relates to a method for producing said  
macrocycles, to their use for the treatment and/or  
prophylaxis of diseases and to their use for  
producing medicaments for the treatment and/or  
prophylaxis of diseases, in particular bacterial  
infections.



(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft  
antibakterielle Amid-Makrozyklen der Formel  
(I) bei denen R<sup>26</sup> gleich Wasserstoff, Halogen,  
Amino oder Methyl ist, R<sup>7</sup> gleich eine Gruppe  
der Formel (I), (II), (III) oder (IV) ist, wobei  
R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist, \* die  
Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist, R<sup>2</sup>  
gleich Wasserstoff oder Methyl ist, und  
Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung  
zur Behandlung und/oder Prophylaxe von  
Krankheiten sowie ihre Verwendung zur  
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung  
und/oder Prophylaxe von Krankheiten,

insbesondere von bakteriellen Infektionen.

WO 2006/103015 A1



(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

### Antibakterielle Amid-Makrozyklen V

Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In WO 03/106480 und WO 04/012816 werden antibakteriell wirkende Makrozyklen vom Biphenomycin B Typ mit Amid- bzw. Estersubstituenten beschrieben.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B als antibakteriell wirksam beschrieben. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-526 beschrieben.

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

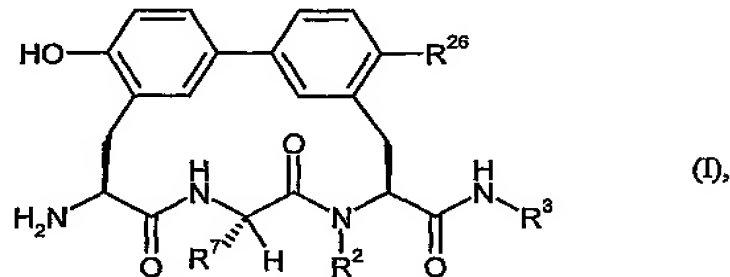
Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bestimmte Derivate dieser Naturstoffe, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Amidgruppe ausgetauscht wird, die eine basische Gruppe enthält, gegen Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme (RN4220Bi<sup>R</sup> und T17) antibakteriell wirksam sind.

Weiterhin zeigen die Derivate gegen *S. aureus* Wildtyp-Stämme und Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme eine verbesserte Spontanresistenz-Frequenz.

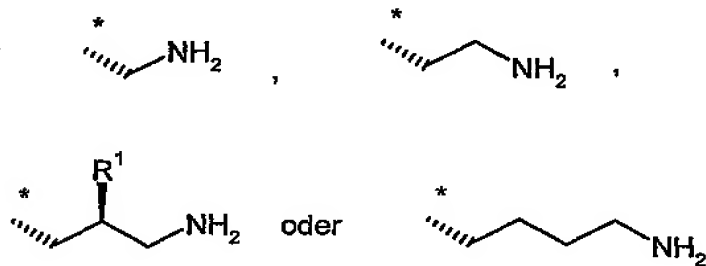
Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel :



5 bei denen

$R^{26}$  gleich Wasserstoff, Halogen, Amino oder Methyl ist,

$R^7$  gleich eine Gruppe der Formel



10 wobei

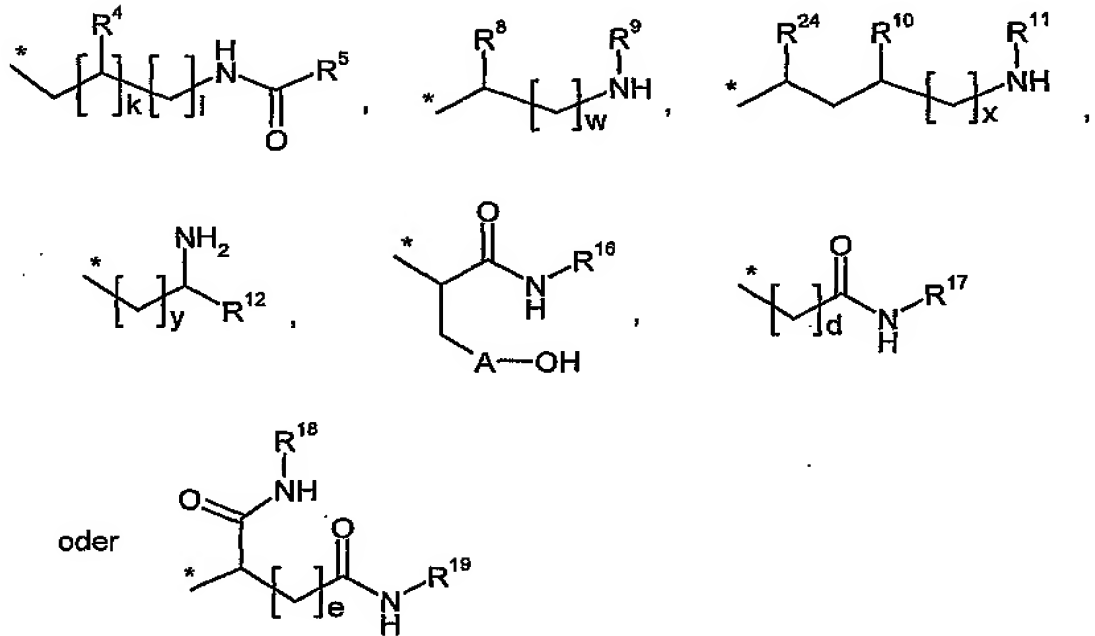
$R^1$  gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^2$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel





ist,

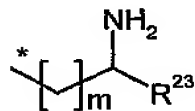
wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R<sup>5</sup> eine Gruppe der Formel



ist,

10

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>23</sup> Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel \*-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH oder \*-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-NH<sub>2</sub> ist,

worin

- 4. -

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

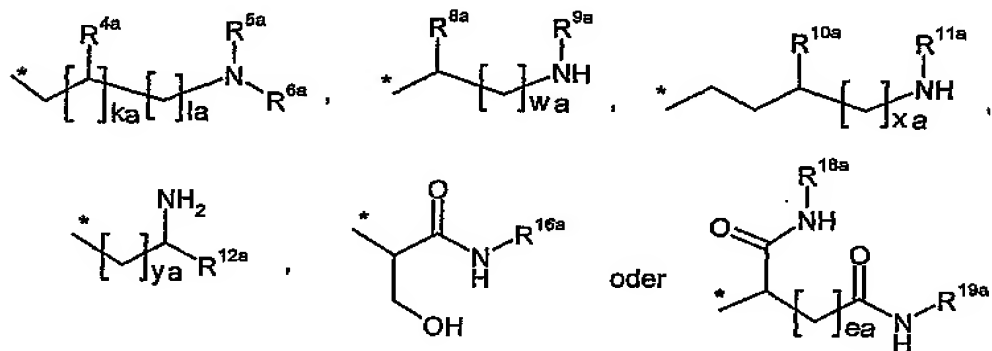
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

$R^8$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel  $^*\text{-CONHR}^{14}$  oder  $^*\text{-CH}_2\text{CONHR}^{15}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5a}$  und  $R^{6a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander  $^*\text{-(CH}_2\text{)}_{21a}\text{-OH}$ ,  $^*\text{-(CH}_2\text{)}_{22a}\text{-NHR}^{13a}$ ,  $^*\text{-CONHR}^{14a}$  oder  $^*\text{-CH}_2\text{CONHR}^{15a}$  sind,

worin

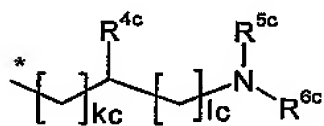
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

Z1a und Z2a unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R<sup>13a</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

R<sup>14a</sup> und R<sup>15a</sup> unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>4c</sup> gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R<sup>5c</sup> gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R<sup>6c</sup> gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kc eine Zahl 0 oder 1 ist

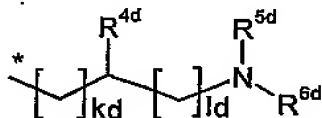
und

lc eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R<sup>9a</sup> und R<sup>11a</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R<sup>10a</sup> gleich Amino oder Hydroxy ist,

R<sup>16a</sup> eine Gruppe der Formel



- 6 -

sind,

worin

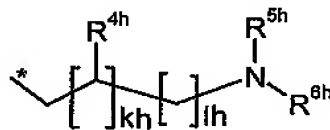
\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 $R^{4d}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,5  $R^{5d}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{6d}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

10  $R^{18a}$  und  $R^{19a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel

sind,

worin

15 \*

die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 $R^{4h}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{5h}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{6h}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

20  $R^{5h}$  und  $R^{6h}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

kh eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lh eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

wobei  $R^{18a}$  und  $R^{19a}$  nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist,

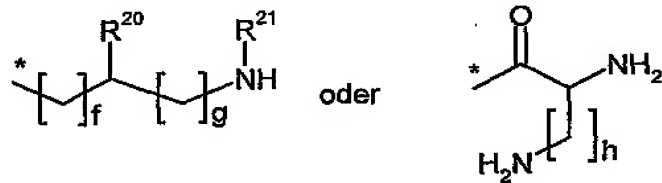
5

ea eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$R^9$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl,  $^*C(NH_2)=NH$  oder eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{20}$  gleich Wasserstoff oder  $^*-(CH_2)_f-NHR^{22}$  ist,

15

worin

$R^{22}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{21}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

20

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

R<sup>8</sup> gleich  $^{*}-(\text{CH}_2)_{Z1}-\text{OH}$  ist,

5

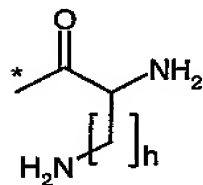
worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

Z1 eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

R<sup>9</sup> eine Gruppe der Formel



10

ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

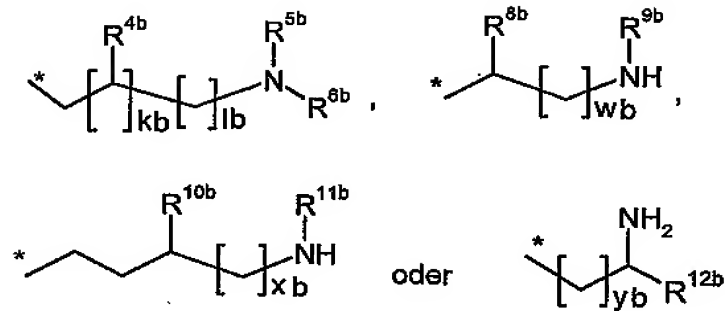
und

15

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R<sup>10</sup> gleich Amino oder Hydroxy ist,

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{4b}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5b}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6b}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $R^{5b}$  und  $R^{6b}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8b}$  und  $R^{12b}$  unabhängig voneinander  $^{*}-(CH_2)_{Z1b}-OH$ ,  $^{*}-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$ ,  $^{*}-CONHR^{14b}$  oder  $^{*}-CH_2CONHR^{15b}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15  $R^{13b}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

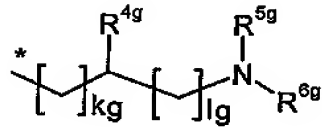
und

$Z1b$  und  $Z2b$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

und

$R^{14b}$  und  $R^{15b}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel

- 10 -



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$\text{R}^{4g}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$\text{R}^{5g}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$\text{R}^{6g}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$kg$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

$lg$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

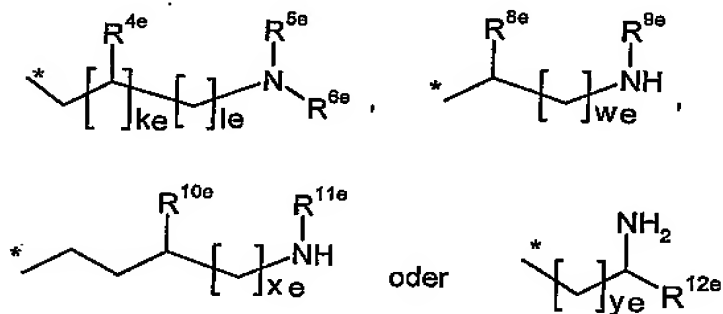
$\text{R}^{9b}$  und  $\text{R}^{11b}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$\text{R}^{10b}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$kb$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

$lb$ ,  $wb$ ,  $xb$  und  $yb$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$\text{R}^{18}$  und  $\text{R}^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



sind,



worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4e}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5e}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

5  $R^{6e}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5e}$  und  $R^{6e}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

10  $R^{8e}$  und  $R^{12e}$  unabhängig voneinander  $*(CH_2)_{Z1e}-OH$  oder  $*(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{13e}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

15  $Z1e$  und  $Z2e$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{9e}$  und  $R^{11e}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10e}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$k_e$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

20  $l_e$ ,  $w_e$ ,  $x_e$  und  $y_e$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

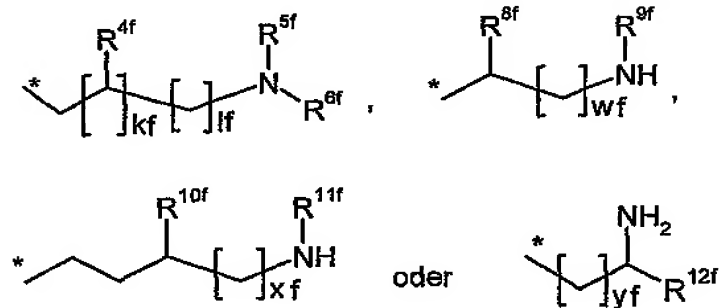
wobei  $R^{18}$  und  $R^{19}$  nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

$R^{24}$  eine Gruppe der Formel  $*-CONHR^{25}$  ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{25}$  eine Gruppe der Formel



ist,

5

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4f}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5f}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6f}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

10

oder

$R^{5f}$  und  $R^{6f}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8f}$  und  $R^{12f}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$  oder  $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$  sind,

15

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{13f}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$  und  $Z2f$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

20

$R^{9f}$  und  $R^{11f}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10f}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$k_f$  eine Zahl 0 oder 1 ist

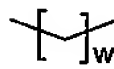
und

$l_f$ ,  $w_f$ ,  $x_f$  und  $y_f$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

5  $d$  und  $e$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$k$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

$l$ ,  $w$ ,  $x$  und  $y$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

  $w, x$  oder  $y$  unabhängig voneinander bei  $w$ ,  $x$  oder  $y$  gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, 15 Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich durch bekannte Verfahren wie 20 Chromatographie an chiraler Phase oder Kristallisation mit chiralen Aminen oder chiralen Säuren die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen 25 Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasser-

stoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoesäure.

- 5 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Dihydro-
- 10 abietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

- 15 Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90% verstanden wird (> 90% ee).

- 20 In den Formeln der Gruppen, für die  $R^3$  stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein \* steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine  $CH_2$ -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Stickstoffatom, an das  $R^3$  gebunden ist.

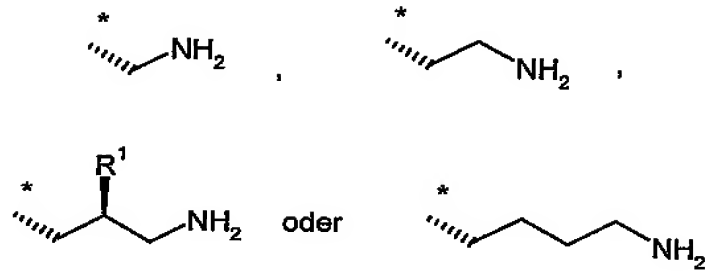
In den Formeln der Gruppen, für die  $R^7$  stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein \* steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine  $CH_2$ -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Kohlenstoffatom, an das  $R^7$  gebunden ist.

- 25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), bei denen

$R^{26}$  gleich Wasserstoff, Halogen, Amino oder Methyl ist,

$R^7$  gleich eine Gruppe der Formel

- 15 -

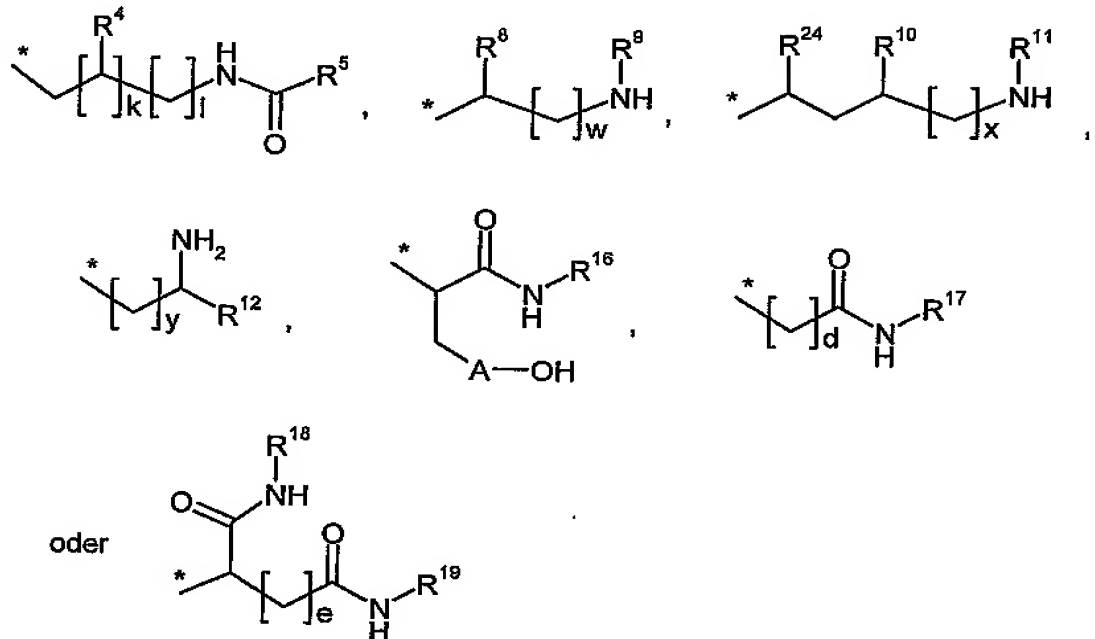


ist,

wobei

 $\text{R}^1$  gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

5 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

 $\text{R}^2$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist, $\text{R}^3$  gleich eine Gruppe der Formel

ist,

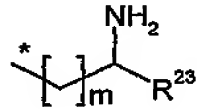
10 wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

$R^4$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^5$  eine Gruppe der Formel



ist,

5 worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{23}$  Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel  $*(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$  oder  $*(\text{CH}_2)_o\text{-NH}_2$  ist,

worin

10 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

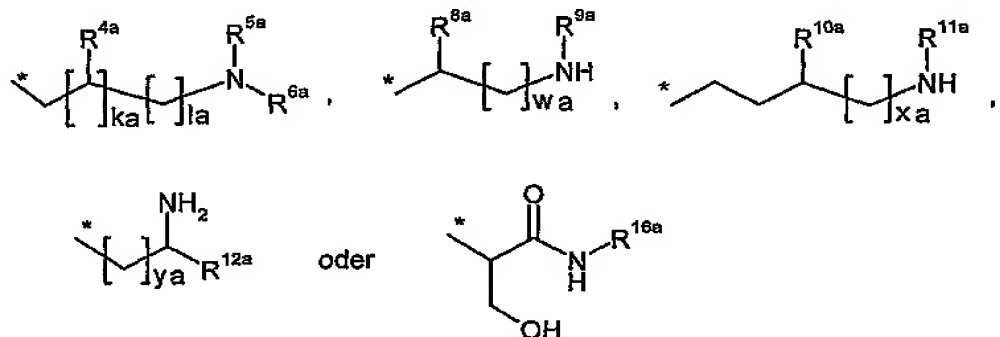
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

$R^8$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel  $*\text{-CONHR}^{14}$  oder  $*\text{-CH}_2\text{CONHR}^{15}$  sind,

15 worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

5  $R^{5a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5a}$  und  $R^{6a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

10  $R^{8a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1a}-OH}$ ,  $^{*-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}}$ ,  $^{*-CONHR^{14a}}$  oder  $^{*-CH_2CONHR^{15a}}$  sind,

worin

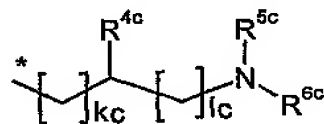
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

15  $R^{13a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$R^{14a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

20

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4c}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5c}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6c}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$k_c$  eine Zahl 0 oder 1 ist

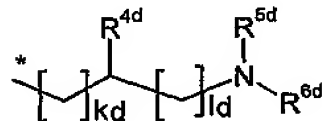
und

5  $l_c$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

$R^{9a}$  und  $R^{11a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$R^{16a}$  eine Gruppe der Formel



10 sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4d}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5d}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15  $R^{6d}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$k_d$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

$l_d$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

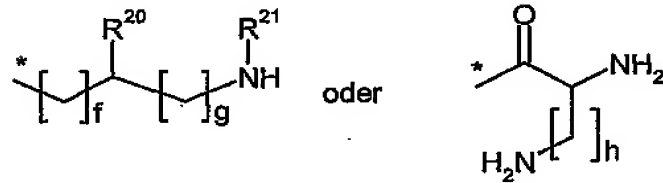
$k_a$  eine Zahl 0 oder 1 ist

20 und

$l_a$ ,  $w_a$ ,  $x_a$  und  $y_a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,



$R^9$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl,  $^*C(NH_2)=NH$  oder eine Gruppe der Formel



sind,

5                    worin

\*            die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{20}$         gleich Wasserstoff oder  $^*-(CH_2)_i-NHR^{22}$  ist,

worin

$R^{22}$         gleich Wasserstoff oder Methyl ist

10                    und

i            eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{21}$         gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f            eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g            eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

15                    und

h            eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

$R^8$         gleich  $^*-(CH_2)_{Z1}-OH$  ist,

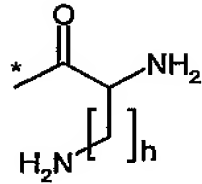
worin

20                    \*            die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1$         eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

$R^9$  eine Gruppe der Formel



ist,

5

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

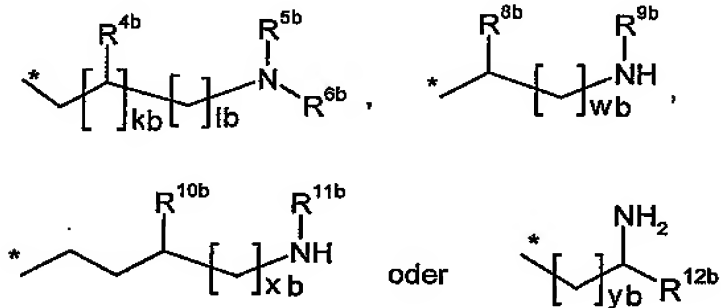
und

$h$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

$R^{10}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

10

$R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

15

$R^{4b}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5b}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6b}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5b}$  und  $R^{6b}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

5  $R^{8b}$  und  $R^{12b}$  unabhängig voneinander  $^{*}-(CH_2)_{Z1b}-OH$ ,  $^{*}-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$ ,  $^{*}-CONHR^{14b}$  oder  $^{*}-CH_2CONHR^{15b}$  sind,

worin

$^{*}$  die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

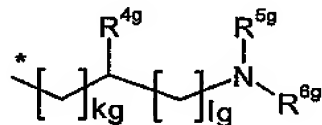
$R^{13b}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

10  $Z1b$  und  $Z2b$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

und

$R^{14b}$  und  $R^{15b}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

15 worin

$^{*}$  die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4g}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5g}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6g}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

20  $kg$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

$lg$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

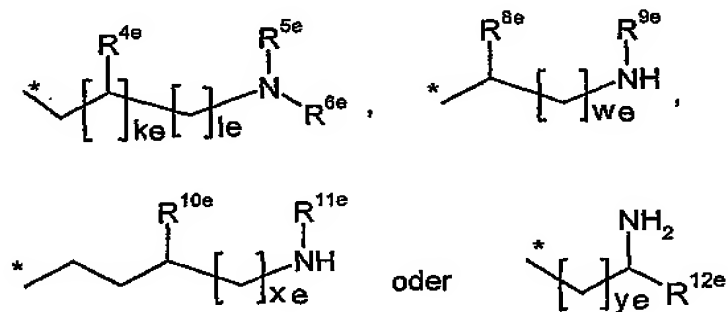
$R^{9b}$  und  $R^{11b}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10b}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

5  $R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10  $R^{4e}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5e}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6e}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

15  $R^{5e}$  und  $R^{6e}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8e}$  und  $R^{12e}$  unabhängig voneinander  $^*-(CH_2)_{Z1e}-OH$  oder  $^*-(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

20  $R^{13e}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist



oder

$R^{5f}$  und  $R^{6f}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

5  $R^{8f}$  und  $R^{12f}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$  oder  $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{13f}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

10  $Z1f$  und  $Z2f$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{9f}$  und  $R^{11f}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10f}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$kf$  eine Zahl 0 oder 1 ist

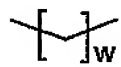
und

15  $lf$ ,  $wf$ ,  $xf$  und  $yf$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$d$  und  $e$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$k$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

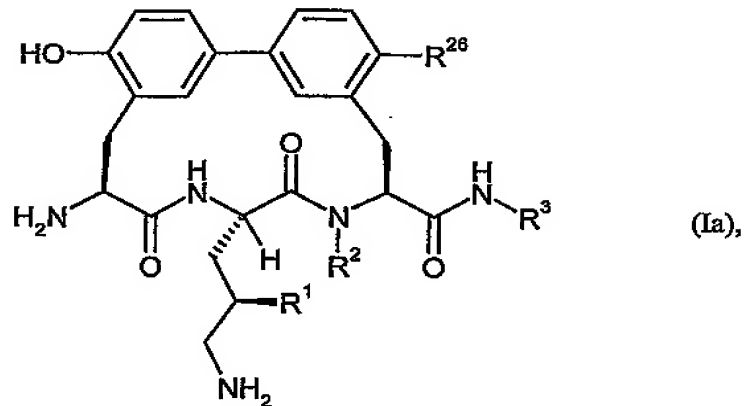
$l$ ,  $w$ ,  $x$  und  $y$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

  $_{w,x \text{ oder } y}$  unabhängig voneinander bei  $w$ ,  $x$  oder  $y$  gleich 3 eine Hydroxy-

20 Gruppe tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



bei denen

$R^{26}$  gleich Wasserstoff, Halogen, Amino oder Methyl ist,

$R^1$  gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

5  $R^2$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^3$  wie oben definiert ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

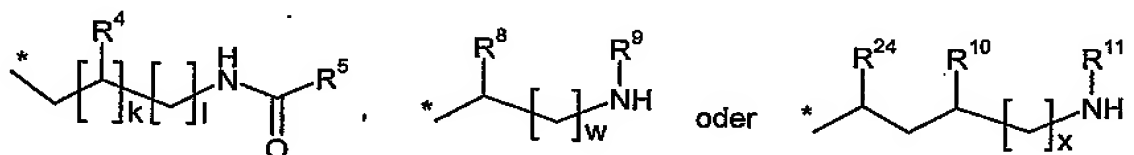
10  $R^{26}$  gleich Wasserstoff, Chlor oder Methyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

$R^{26}$  gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder  
15 (Ia), bei denen

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



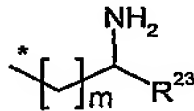
ist,

wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^4$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

5  $R^5$  eine Gruppe der Formel



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

10  $R^{23}$  Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel  $\text{*}-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$  oder  $\text{*}-(\text{CH}_2)_o\text{-NH}_2$  ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

15 m eine Zahl 0 oder 1 ist,

$R^8$  eine Gruppe der Formel  $\text{*}-\text{CONHR}^{14}$  oder  $\text{*}-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$  ist,

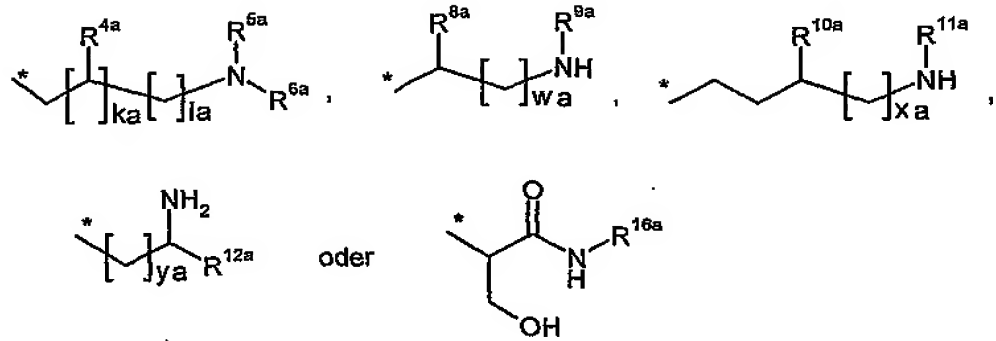
worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



- 27 -



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{4a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{5a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{6a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $R^{5a}$  und  $R^{6a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, $R^{8a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander  $*(CH_2)_{Z1a}-OH$ ,  $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$ ,  $*-CONHR^{14a}$  oder  $*-CH_2CONHR^{15a}$  sind,

worin

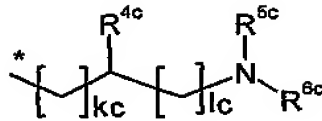
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15  $Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind, $R^{13a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

 $R^{14a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel

- 28 -



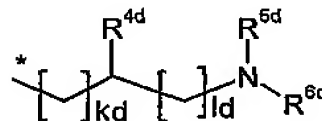
sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{4c}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{5c}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{6c}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist, $k_c$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

10  $l_c$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist, $R^{9a}$  und  $R^{11a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind, $R^{10a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist, $R^{16a}$  eine Gruppe der Formel

15 sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 $R^{4d}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{5d}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,20  $R^{6d}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

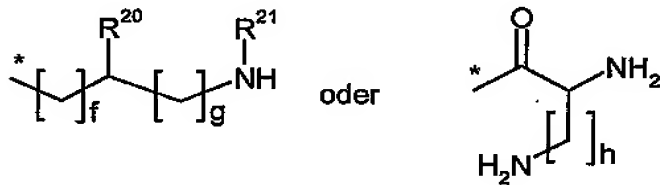
ka eine Zahl 0 oder 1 ist

5

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R<sup>9</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, \*-C(NH<sub>2</sub>)=NH oder eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>20</sup> gleich Wasserstoff oder \*-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-NHR<sup>22</sup> ist,

worin

15

R<sup>22</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R<sup>21</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

20

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

- 30 -

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

$R^8$  gleich  $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$  ist,

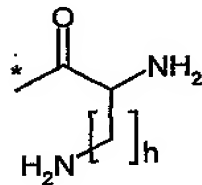
worin

5  $^{*}$  die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

Z1 eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

$R^9$  eine Gruppe der Formel



10 ist,

worin

$^{*}$  die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

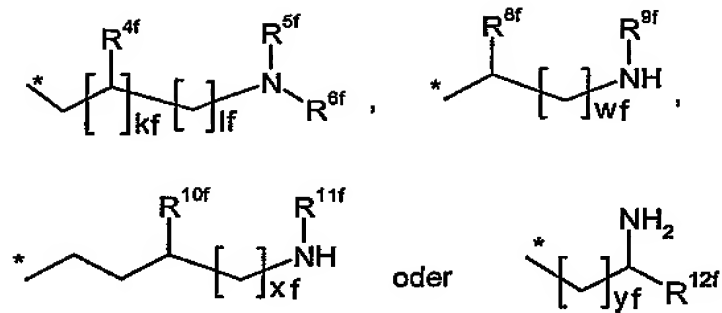
15  $R^{10}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$R^{24}$  eine Gruppe der Formel  $^{*}-CONHR^{25}$  ist,

worin

$^{*}$  die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{25}$  eine Gruppe der Formel



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{4f}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5f}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6f}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $R^{5f}$  und  $R^{6f}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8f}$  und  $R^{12f}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$  oder  $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15  $R^{13f}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$  und  $Z2f$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{9f}$  und  $R^{11f}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10f}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

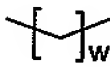
20  $kf$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lf, wf, xf und yf unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

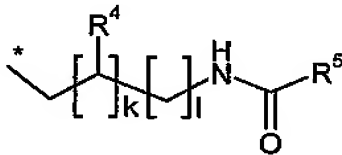
l, w und x unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

5  w oder x unabhängig voneinander bei w oder x gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

10  $R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



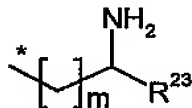
ist,

wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

15  $R^4$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^5$  eine Gruppe der Formel



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{23}$  Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel  $^{*}-(CH_2)_n-OH$  oder  $^{*}-(CH_2)_o-NH_2$  ist,

worin

5 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

m eine Zahl 0 oder 1 ist,

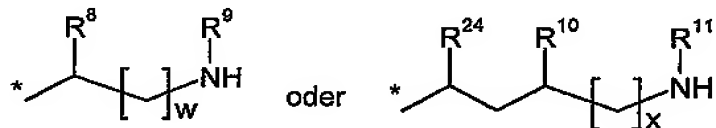
k eine Zahl 0 oder 1 ist,

l eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



15 , ist,

wobei

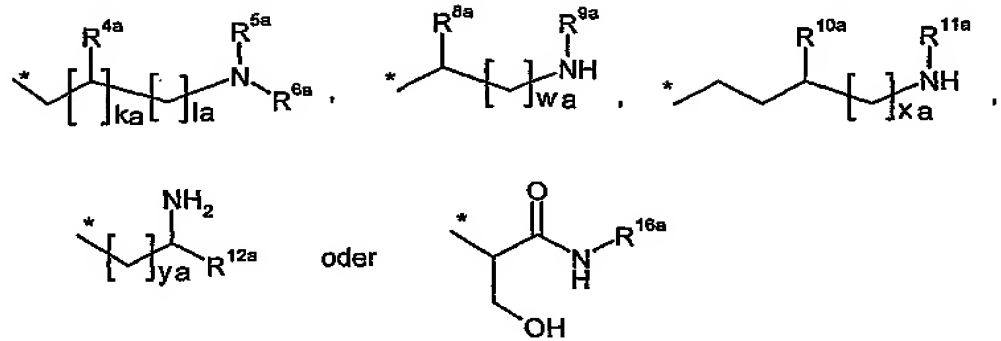
\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^8$  eine Gruppe der Formel  $^{*}-CONHR^{14}$  oder  $^{*}-CH_2CONHR^{15}$  ist,

worin

20 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $\text{R}^{4a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$\text{R}^{5a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$\text{R}^{6a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $\text{R}^{5a}$  und  $\text{R}^{6a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$\text{R}^{8a}$  und  $\text{R}^{12a}$  unabhängig voneinander  $\text{*}-(\text{CH}_2)_{Z1a}-\text{OH}$ ,  $\text{*}-(\text{CH}_2)_{Z2a}-\text{NHR}^{13a}$ ,  $\text{*}-\text{CONHR}^{14a}$  oder  $\text{*}-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15a}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15  $Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

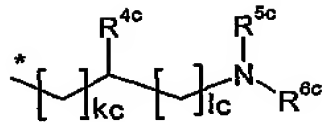
$\text{R}^{13a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$\text{R}^{14a}$  und  $\text{R}^{15a}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



- 35 -



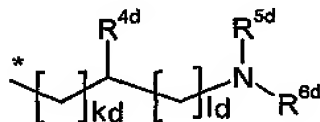
sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{4c}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{5c}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{6c}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist, $k_c$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

10  $l_c$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist, $R^{9a}$  und  $R^{11a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind, $R^{10a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist, $R^{16a}$  eine Gruppe der Formel

15 sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 $R^{4d}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{5d}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,20  $R^{6d}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

- 36 -

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

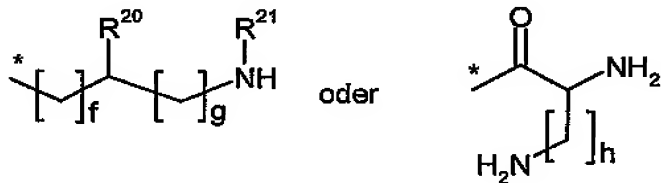
ka eine Zahl 0 oder 1 ist

5

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$R^9$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl,  $^*C(NH_2)=NH$  oder eine Gruppe der Formel



oder

10

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{20}$  gleich Wasserstoff oder  $^*-(CH_2)_i-NHR^{22}$  ist,

worin

15

$R^{22}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{21}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

20

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

$R^8$  gleich  $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$  ist,

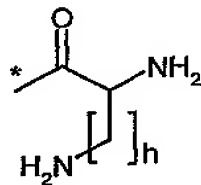
worin

5  $^{*}$  die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1$  eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

$R^9$  eine Gruppe der Formel



10 ist,

worin

$^{*}$  die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

15  $R^{10}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

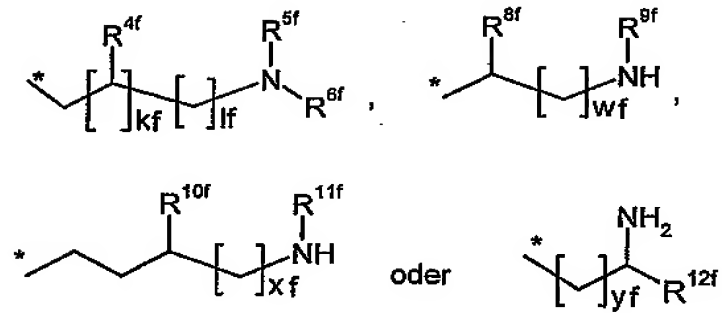
$R^{24}$  eine Gruppe der Formel  $^{*}-CONHR^{25}$  ist,

worin

$^{*}$  die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{25}$  eine Gruppe der Formel

- 38 -



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{4f}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5f}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6f}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $R^{5f}$  und  $R^{6f}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8f}$  und  $R^{12f}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$  oder  $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15  $R^{13f}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$  und  $Z2f$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{9f}$  und  $R^{11f}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

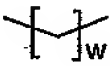
$R^{10f}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

20  $kf$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lf, wf, xf und yf unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

w und x unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

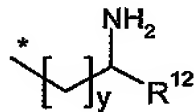
w oder x unabhängig voneinander bei w oder x gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe

5 tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

R<sup>3</sup> gleich eine Gruppe der Formel



10

ist,

wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

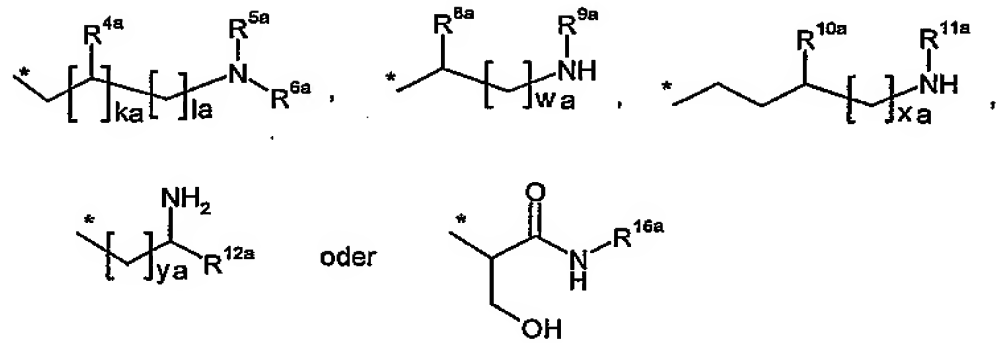
R<sup>12</sup> eine Gruppe der Formel \*-CONHR<sup>14</sup> oder \*-CH<sub>2</sub>CONHR<sup>15</sup> ist,

15 worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel

- 40 -



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{4a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $R^{5a}$  und  $R^{6a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander  $*(CH_2)_{Z1a}-OH$ ,  $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$ ,  $*-CONHR^{14a}$  oder  $*-CH_2CONHR^{15a}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

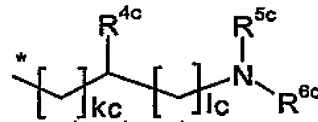
15  $Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{13a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$R^{14a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel

- 41 -



sind,

worin

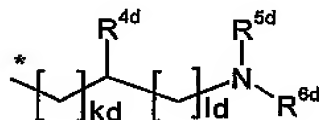
\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5

 $\text{R}^{4c}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $\text{R}^{5c}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $\text{R}^{6c}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist, $kc$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

10

 $lc$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist, $\text{R}^{9a}$  und  $\text{R}^{11a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind, $\text{R}^{10a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist, $\text{R}^{16a}$  eine Gruppe der Formel

15

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 $\text{R}^{4d}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $\text{R}^{5d}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

20

 $\text{R}^{6d}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

5 und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

y eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

 bei y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

R<sup>3</sup> gleich eine Gruppe der Formel



ist,

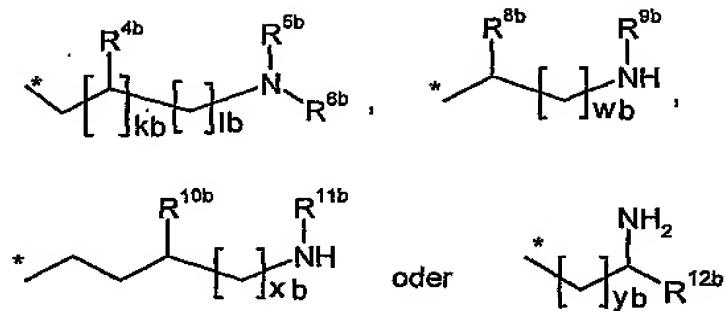
15 wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel





sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{4b}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5b}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6b}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $R^{5b}$  und  $R^{6b}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8b}$  und  $R^{12b}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1b}-OH}$  oder  $^{*-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15  $R^{13b}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1b$  und  $Z2b$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{9b}$  und  $R^{11b}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10b}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

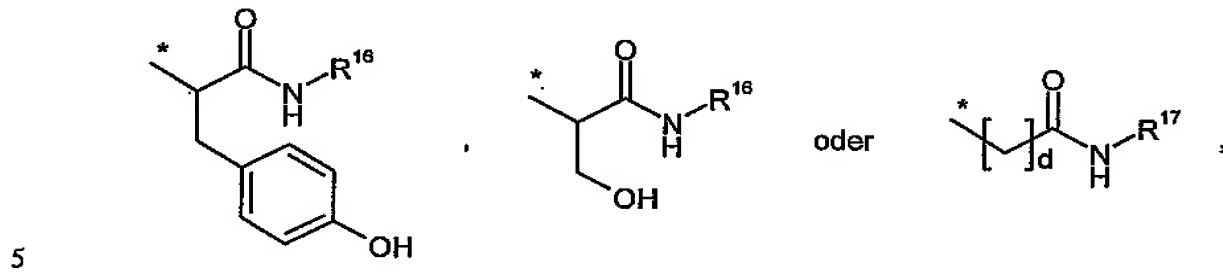
20  $kb$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

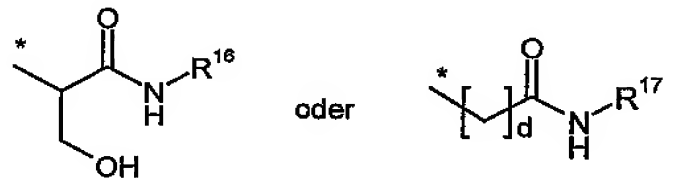
**d** eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind darunter Verbindungen, bei denen  $R^3$  eine Gruppe der Formel



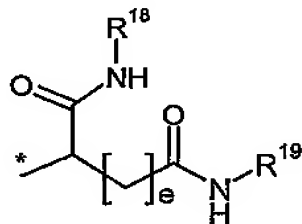
insbesondere eine Gruppe der Formel



ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder  
10 (Ia), bei denen

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel

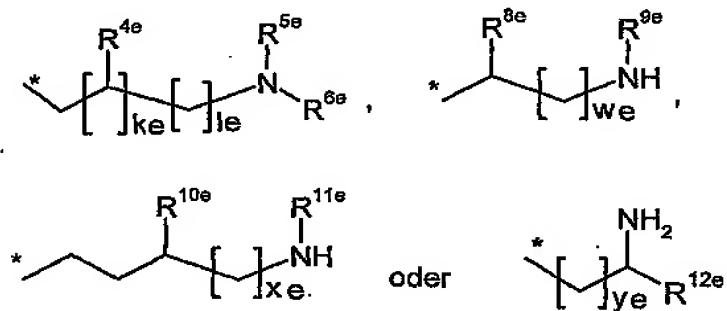


ist,

wobei

15           \*       die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

5

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4e}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5e}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6e}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10

$R^{5e}$  und  $R^{6e}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8e}$  und  $R^{12e}$  unabhängig voneinander  $*(CH_2)_{Z1e}-OH$  oder  $*(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$  sind,

worin

15

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{13e}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1e$  und  $Z2e$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{9e}$  und  $R^{11e}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

20

$R^{10e}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

ke eine Zahl 0 oder 1 ist

und

le, we, xe und ye unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

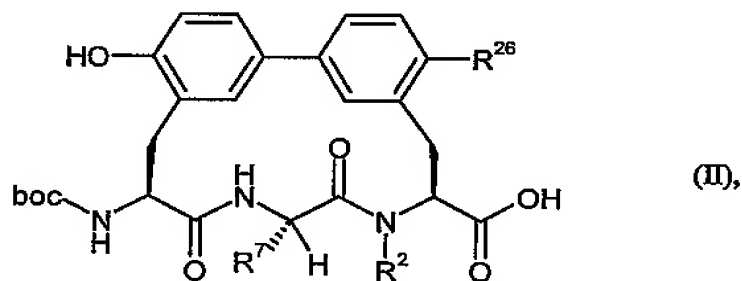
wobei  $R^{18}$  und  $R^{19}$  nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

5 e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei nach Verfahren

[A] Verbindungen der Formel



10

worin  $R^2$ ,  $R^7$  und  $R^{26}$  die oben angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel

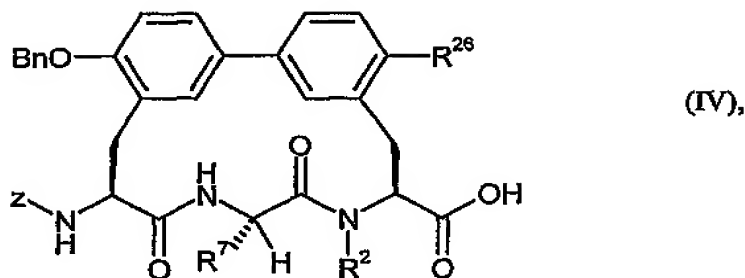
15  $H_2NR^3$  (III),

worin  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure und/oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der Formel



worin  $R^2$ ,  $R^7$  und  $R^{26}$  die oben angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel



worin  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden.

Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Solvate nach Anspruch 1, bei dem Salze der Verbindungen oder Solvate der Salze der Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen überführt werden.

15 Die Hydroxygruppe an  $R^1$  ist gegebenenfalls während der Umsetzung mit Verbindungen der Formel (III) mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe geschützt, die im zweiten Reaktionsschritt abgespalten wird.

Reaktive Funktionalitäten in dem Rest  $R^3$  von Verbindungen der Formel (III) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht, bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. boc).

20 Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) können die Schutzgruppen durch Entschützungsreaktion abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen oder durch Hydrogenolyse.

Die Umsetzung der ersten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, oder Mischung aus diesen zusammen mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU in Gegenwart einer Base, insbesondere Diisopropylethylamin, oder mit EDC und HOBt in Gegenwart einer Base, insbesondere Triethylamin, durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Umsetzung mit einer Säure in der zweiten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

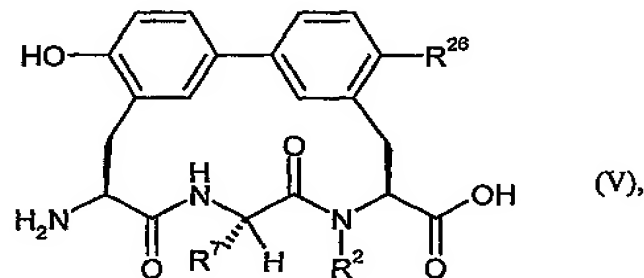
Als Säuren eignen sich hierbei Chlorwasserstoff in Dioxan, Bromwasserstoff in Essigsäure oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Die Hydrogenolyse in der zweiten Stufe des Verfahrens [B] erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel in Gegenwart von Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, in einem Gemisch mit Wasser und Eisessig, bevorzugt ist ein Gemisch aus Ethanol, Wasser und Eisessig.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin  $R^2$ ,  $R^7$  und  $R^{26}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Di-(*tert*-butyl)-dicarbonat in Gegenwart einer Base umgesetzt werden.

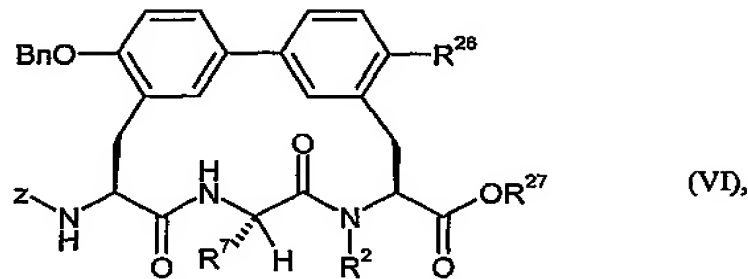
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, oder Wasser.

Vorzugsweise wird die Umsetzung mit Natriumhydroxid in Wasser oder Natriumcarbonat in Methanol durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin  $R^2$ ,  $R^7$  und  $R^{26}$  die oben angegebene Bedeutung haben, und

$R^{27}$  gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

- mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse, wie für die zweite Stufe des Verfahrens [B]  
 5 beschrieben, gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit einer Base zur Verseifung des Methyl- oder Ethylesters, umgesetzt werden.

Die Verseifung kann zum Beispiel erfolgen, wie bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) zu Verbindungen der Formel (IV) beschrieben.

- Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in  
 10 Verbindungen der Formel (VI) der Benzyl-, Methyl- oder Ethylester verseift wird.

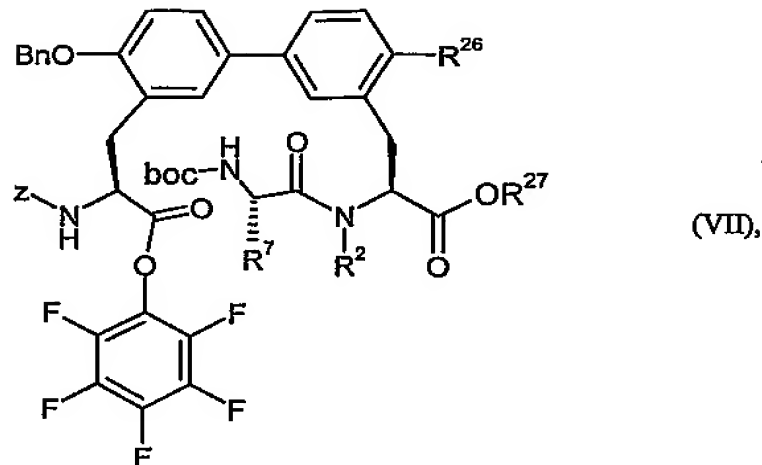
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, bevorzugt ist Lithiumhydroxid.

- 15 Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel oder Gemische der Lösungsmittel mit Wasser einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder ein Gemisch aus Methanol und Wasser.

- 20 Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel





worin  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^{26}$  und  $R^{27}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

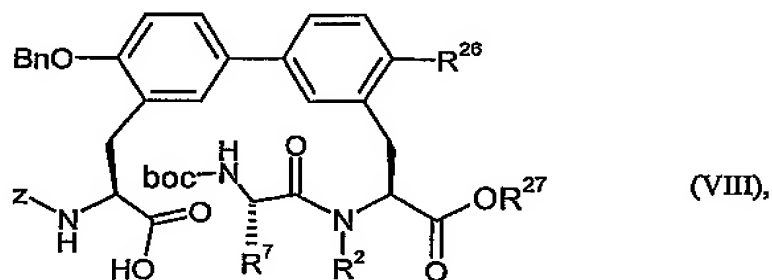
in der ersten Stufe mit Säuren, wie für die zweite Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, und in der zweiten Stufe mit Basen umgesetzt werden.

- 5 In der zweiten Stufe erfolgt die Umsetzung mit Basen im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Triethylamin.

- 10 Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, oder Tetrahydrofuran, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt ist Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



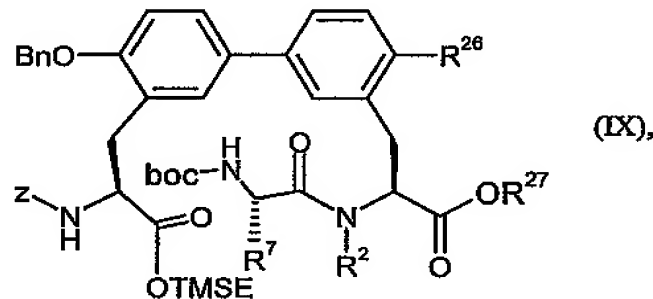
15

worin  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^{26}$  und  $R^{27}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Pentafluorphenol in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit DMAP und EDC in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von -40°C bis 40°C bei Normaldruck.

- 5 Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^{26}$  und  $R^{27}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

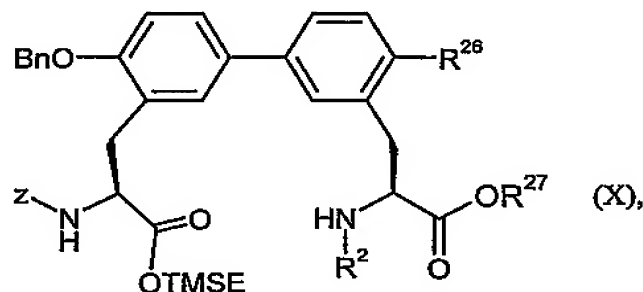
mit Fluorid, insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

- 10 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 30°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte

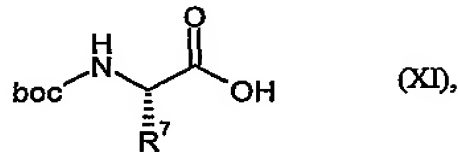
- 15 Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin  $R^2$ ,  $R^{26}$  und  $R^{27}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



worin  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

- 10 Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

- 20 Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

- Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (Neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, Citrob. diversus),  
 25 Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytoca), Enterobacter (Ent. aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr. marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Darüber hinaus

umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* sowie die Gattung *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) sowie Mykobakterien, z.B. *Mycobacterium tuberculosis*.

- 5 Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

- 10 Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden.

- 15 Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

- 20 Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mykoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

- 25 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. *Pasteurella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Corynebakterien*, *Borrelia*, *Treponema*, *Nocardia*, *Rickettsie*, *Yersinia*, erweitert.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von bakteriellen Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor  
5 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antibakteriell wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als  
15 Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell  
20 und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder  
25 Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer  
30 Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxyorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Beispiele****Verwendete Abkürzungen:**

abs.	absolut
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bsp.	Beispiel
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform
CH	Cyclohexan
d	dublett (im <sup>1</sup> H-NMR)
dd	dublett von dublett (im <sup>1</sup> H-NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	multiplett (im <sup>1</sup> H-NMR)
min	Minute
MS	Massenspektroskopie

NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
PFP	Pentafluorphenol
proz.	Prozent
q	quartett (im <sup>1</sup> H-NMR)
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
RP	Reverse Phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
s	singulett (im <sup>1</sup> H-NMR)
t	triplett (im <sup>1</sup> H-NMR)
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

#### **LC-MS- und HPLC-Methoden:**

**Methode 1 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml  
 5 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

**Methode 2 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml  
 10 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 3 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser +  
 15 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient:



0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 4 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode 5 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 6 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 7 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min 5.5 min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 8 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HyPURITY Aquastar 3µ 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 9 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 70%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

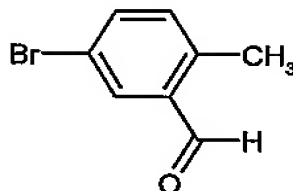
**Methode 10 (LCMS):** Instrument: Micromass Plattform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD-3 $\mu$  20 x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A  $\rightarrow$  0.2 min 100%A  $\rightarrow$  2.9 min 30%A  $\rightarrow$  3.1 min 10%A  $\rightarrow$  5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 11 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5  $\mu$ m; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 12 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5  $\mu$ m; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 15 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

## 5-Brom-2-methylbenzaldehyd



- 5 77.7 g (583 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in 200 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. 40.0 g (333 mmol) 2-Methylbenzaldehyd werden innerhalb von 30 min zugetropft. Anschließend gibt man 53.2 g (333 mmol) Brom innerhalb von 6 h bei 0°C zu, lässt auf RT erwärmen und rührt 12 h nach. Die Reaktionslösung wird auf 500 ml Eiswasser gegeben. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
- 10 werden nacheinander mit 2N Salzsäure, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man reinigt per Kieselgelchromatographie und anschließend über Kristallisation aus Cyclohexan. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert.

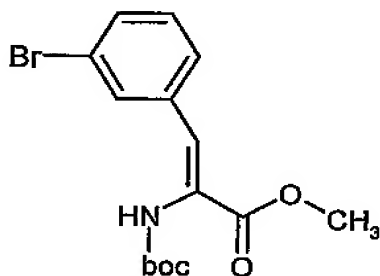
Ausbeute: 3.2 g (5% d.Th.)

- 15 LC-MS (Methode 7):  $R_t = 3.26$  min

MS (EI):  $m/z = 199$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 2A

Methyl-(2Z)-3-(3-bromphenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat



Zu einer auf -70°C gekühlten Lösung von 10 g (54.1 mmol) 3-Brombenzaldehyd und 17.7 g (59.5 mmol) Methyl-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino](dimethoxyphosphoryl)acetat in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 7.48 ml (59.5 mmol) *N,N,N,N*-Tetramethylguanidin hinzugegeben. Nach 4 h Rühren bei -70°C wird das Reaktionsgemisch 15 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit 500 ml Wasser und 500 ml Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulen-

5 chromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Essigsäureethylester 4:1) gereinigt.

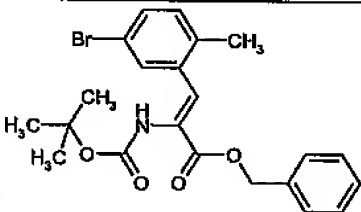
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.61$  min.

10 MS (EI):  $m/z = 356$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1.40$  (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 7.15 (br.s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.82 (br.s, 1H).

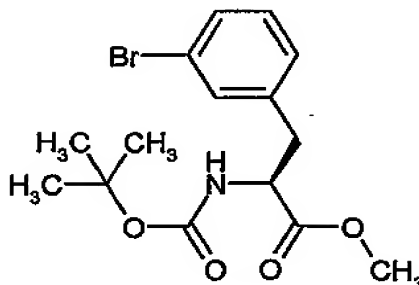
Analog zu obiger Vorschrift wird Beispiel 3A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
3A		2A  aus Bsp. 1A und Benzyl-[( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino](dimethoxyphosphoryl)acetat	LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.38$ min.  MS (EI): $m/z = 446$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>  <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 1.35$ (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.21 (br. s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.21-7.46 (m, 7H), 7.10 (d, 1H).

15 **Beispiel 4A**

Methyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-phenylalaninat

- 63 -



10 g (28.1 mmol) Methyl-(2Z)-3-(3-bromophenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat (Beispiel 2A) werden in einer Mischung aus 150 ml Ethanol und 100 ml Dioxan gelöst. Unter Argonatmosphäre gibt man 100 mg (0.14 mmol) Hydrierkatalysator [(+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)benzol-(cyclooctadien)rhodium(I)trifluormethansulfonat] hinzu und leitet 30 min Argon durch die Lösung. Anschließend wird für 5 Tage unter einem Wasserstoffdruck von 3 bar hydriert. Es wird über Kieselgel filtriert und sorgfältig mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet.

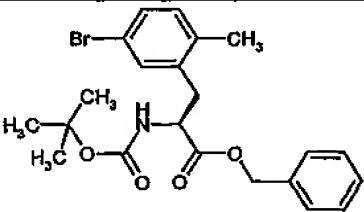
Ausbeute: 9.2 g (89% d.Th.)

10 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.63$  min.

MS (EI):  $m/z = 358$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

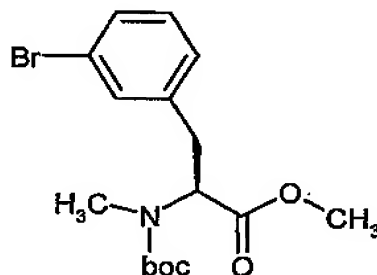
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1.32$  (s, 9H), 2.74 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.20-7.5 (m, 5H).

Analog zu obiger Vorschrift wird Beispiel 5A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
5A		4A aus Bsp. 3A	LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.81$ min. MS (EI): $m/z = 448$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 1.39$ (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.83-3.15 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.00 (br. s, 1H), 5.09 (dd, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14-7.48 (m, 7H).

**Beispiel 6A**

Methyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*L*-phenylalaninat



- 5 Zu einer Lösung von 16.5 g (43.86 mmol) Methyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-phenylalaninat (Beispiel 4A) in 220 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 49.8 g (350.86 mmol) Iodmethan und 2.28 g (57.01 mmol) Natriumhydrid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei RT über Nacht gerührt. Die Mischung wird mit 1000 ml Wasser und 1000 ml Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter
- 10 Natriumchlorid-lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Essigsäureethylester 3:1) gereinigt.

Ausbeute: quant.

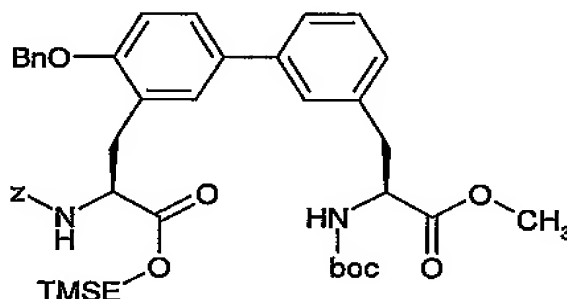
HPLC (Methode 11):  $R_t = 5.1$  min.

MS (DCI(NH<sub>3</sub>)):  $m/z = 390$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.48$  (d, 9H), 2.23 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.70 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H).

### Beispiel 7A

- 5 Methyl-(2*S*)-3-(4'-(benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl)biphenyl-3-yl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanoat



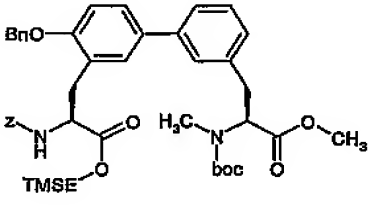
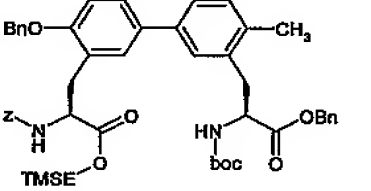
- Eine Lösung von 6.0 g (16.8 mmol) Methyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*L*-phenylalaninat (Beispiel 4A) und 11.7 g (18.4 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat (Beispiel 84A aus WO03/106480) in 80 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon und 4 ml Wasser wird inertisiert und mit Argon gesättigt. Anschließend gibt man 1.37 g (1.67 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (PdCl<sub>2</sub>(dppf)) und 11 g (34 mmol) Cäsiumcarbonat hinzu. Das Reaktionsgemisch wird mit Argon leicht überströmt und für 10 h bei 50°C gerührt. Die Mischung wird abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:Essigsäureethylester 15:1 → 7:1).

Ausbeute: 6.82 g (52% d. Th.).

- 20 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 3.41$  min

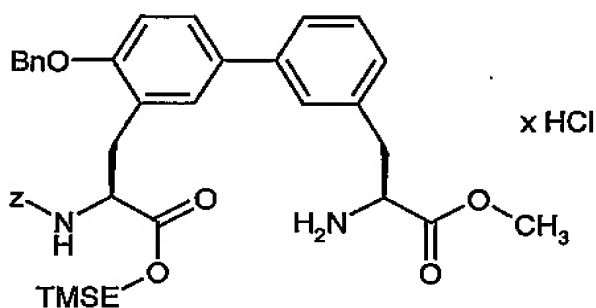
MS (EI):  $m/z = 783$  (M+H)<sup>+</sup>.

Analog zu obiger Vorschrift werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 8A und 9A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
8A		7A  aus Bsp. 4A und Bsp. 84A aus WO03/106480	HPLC (Methode 12): $R_t = 6.62$ min.  MS (ES): $m/z = 819 (M+Na)^+$
9A		7A  aus Bsp. 5A und Bsp. 84A aus WO03/106480	LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.01$ min.  MS (ES): $m/z = 873 (M+H)^+$

**Beispiel 10A**

Methyl-(2*S*)-2-amino-3-(4'-(benzyloxy)-3'-(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl]biphenyl-3-yl)propanoat Hydrochlorid



5

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.0 g (3.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A in 10 ml wasserfreiem Dioxan werden 54 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Rohprodukt wird

10 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

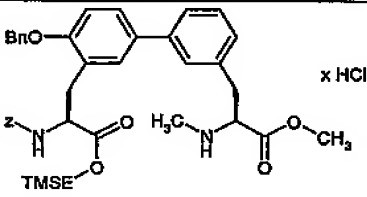
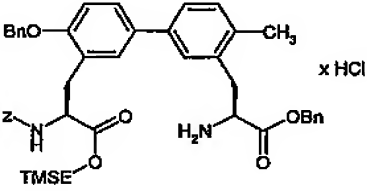
Ausbeute: quant.



LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.24$  min.

MS (EI):  $m/z = 683$  ( $M-HCl+H$ )<sup>+</sup>.

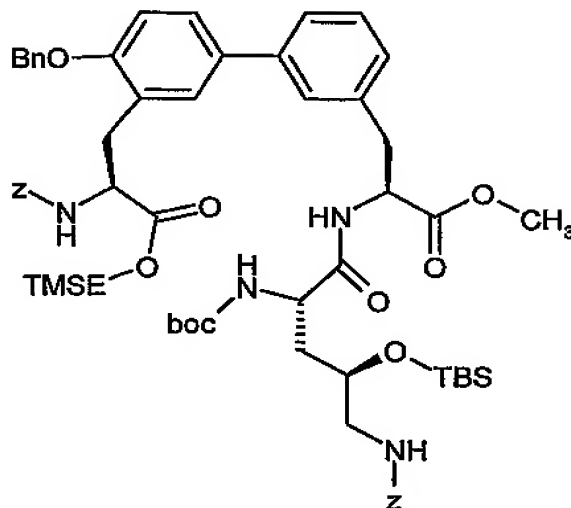
Analog zu obiger Vorschrift werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 11A und 12A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
11A		10A aus Bsp. 8A	Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt
12A		10A aus Bsp. 9A	LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.10$ min. MS (ES): $m/z = 773$ ( $M-HCl+H$ ) <sup>+</sup>

5

### Beispiel 13A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2S)-3-(4-(benzyloxy)-3'-{((2S)-2-(((2S,4R)-5-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}pentanoyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl} biphenyl-3-yl)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propanoat



Zu einer Lösung von 1.91 g (2.66 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A und 1.45 g (2.92 mmol) (2*S*,4*R*)-5-[[*(*Benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]-4-[[*tert*-butyl-(di-methyl)silyl]oxy]pentansäure (Beispiel 14A aus WO03/106480) in 20 ml abs. DMF werden bei  
 5 0°C (Badtemperatur) 1.26 g (3.32 mmol) HATU und 1.1 ml (6.2 mmol) Hünig-Base gegeben. Man rührt 30 min. bei dieser Temperatur, versetzt dann mit weiteren 0.55 ml (1.1 mmol) Hünig-Base und lässt die Temperatur auf RT ansteigen. Nach Reaktion über Nacht engt man alles im Vakuum zur Trockne ein und der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet  
 10 und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Silicagel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester 5:1 → 3:1).

Ausbeute: 1.89 g (61% d.Th.)

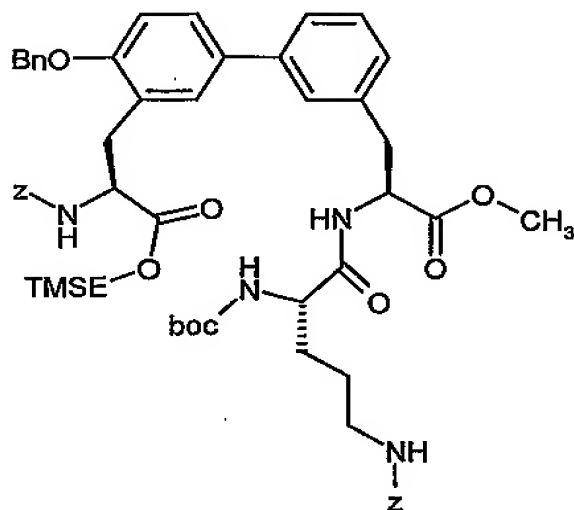
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.66$  min.

MS (EI):  $m/z = 1161$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### 15 Beispiel 14A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-3-{4-(benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-[(2*S*)-5-[[*(*benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]pentanoyl]amino]-3-methoxy-3-oxopropyl]biphenyl-3-yl}-2-[[*(*benzyloxy)carbonyl]amino]propanoat

- 69 -



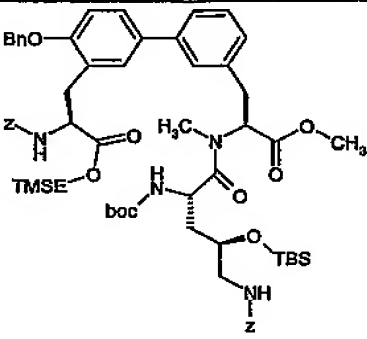
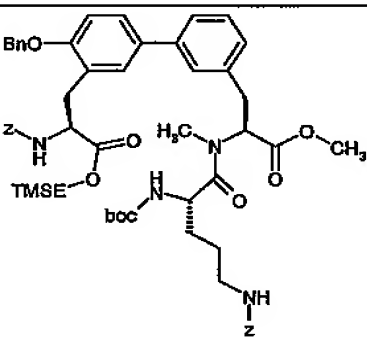
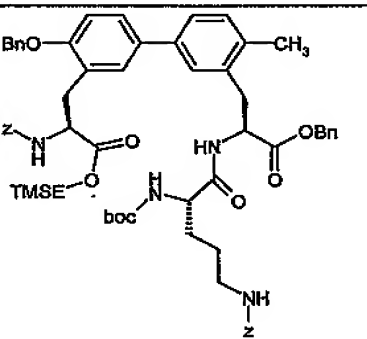
Zu einer Lösung von 1.55 g (2.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A und 0.95 g (2.59 mmol) *N*<sup>5</sup>-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 28 ml abs. DMF werden bei 0°C (Badtemperatur) 1.03 g (2.7 mmol) HATU und 1.1 ml (6.1 mmol) Hünig-Base gegeben. Man rührt  
 5 30 min. bei dieser Temperatur, versetzt dann mit weiteren 0.3 ml (1.5 mmol) Hünig-Base und lässt die Temperatur auf RT ansteigen. Nach Reaktion über Nacht engt man alles im Vakuum zur Trockne ein und der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Silicagel gereinigt (Laufmittel:  
 10 Dichlormethan / Essigsäureethylester 30:1 → 5:1).

Ausbeute: 1.67 g (75% d.Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 3.40$  min.

MS (EI):  $m/z = 1031$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

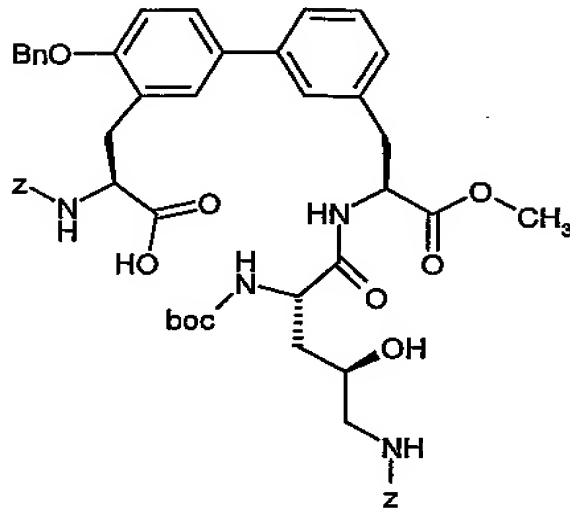
Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten  
 15 Beispiele 15A bis 17A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
15A		13A  aus Bsp. 11A und Bsp. 14A aus WO03/106480	LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.47$ min.  MS (ES): $m/z = 1175$ (M+H) <sup>+</sup>
16A		14A  aus Bsp. 11A und N <sup>5</sup> -[(Benzyl- oxy)-carbonyl]- N <sup>2</sup> -(tert-butoxy- carbonyl)-L- ornithin	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.52$ min.  MS (ES): $m/z = 1045$ (M+H) <sup>+</sup>
17A		14A  aus Bsp. 12A und N <sup>5</sup> -[(Benzyl- oxy)-carbonyl]- N <sup>2</sup> -(tert-butoxy- carbonyl)-L- ornithin	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.54$ min.  MS (ES): $m/z = 1121$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 18A**

(2*S*)-3-{4-(Benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-({(2*S*,4*R*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxy-carbonyl)amino]-4-hydroxypentanoyl}amino)-3-methoxy-3-oxopropyl]biphenyl-3-yl}-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino}propansäure

- 71 -



- Zu einer Lösung von 1.89 g (1.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A in 10 ml abs. DMF werden unter Rühren 4.88 ml (4.88 mmol) einer 1N Tetra-n-butylammoniumfluorid-Lösung in THF gegeben. Nach 2 h bei RT wird auf 0°C abgekühlt und mit Eiswasser und etwas 0.5 N
- 5 Salzsäure versetzt. Es wird sofort mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

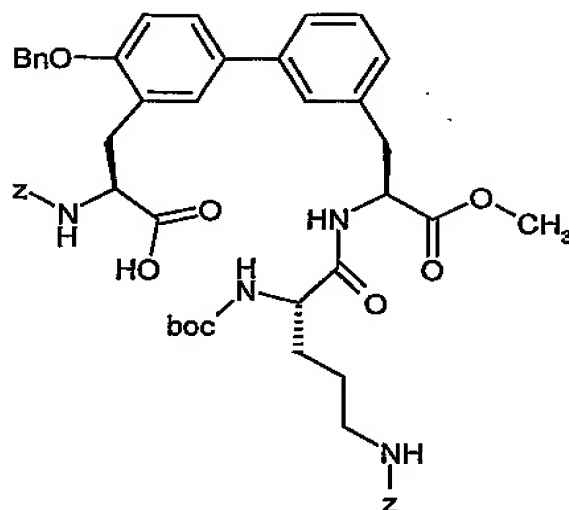
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.90$  min.

- 10 MS (EI):  $m/z = 947$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 19A

(2*S*)-3-{4-(Benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-[(2*S*)-5-[[benzyloxy]carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxy-carbonyl)amino]pentanoyl]amino)-3-methoxy-3-oxopropyl]biphenyl-3-yl}-2-[[benzyloxy]-carbonyl]amino}propansäure

- 72 -



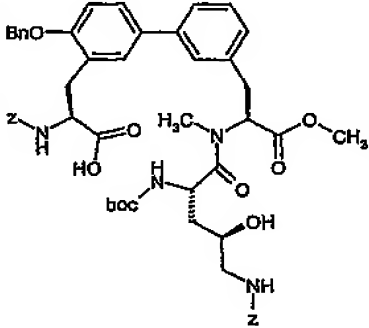
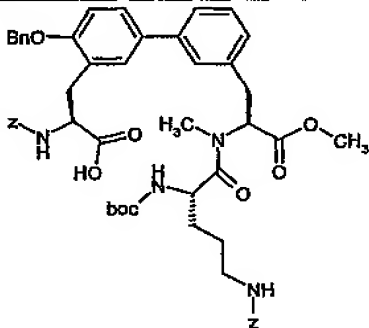
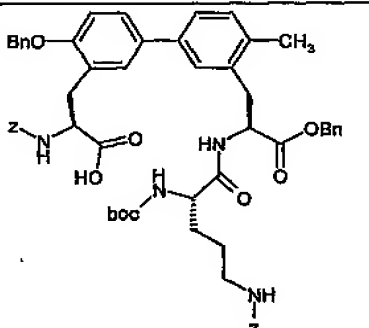
Zu einer Lösung von 2.38 g (1.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A in 35 ml absolutem DMF werden tropfenweise 3.58 ml 1N Tetra-n-butylammoniumfluorid-Lösung in THF hinzugegeben. Nach 2 h bei RT wird auf 0°C abgekühlt und mit Eiswasser und etwas 0.5 N Salzsäure versetzt. Es wird sofort mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über  
 5 Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.88$  min.

10 MS (EI):  $m/z = 931$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

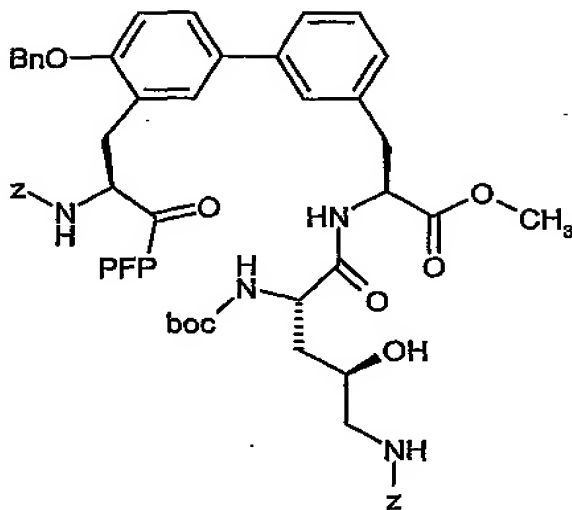
Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 20A bis 22A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
20A		18A aus Bsp. 15A	Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt
21A		19A aus Bsp. 16A	Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt
22A		19A aus Bsp. 17A	LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.90$ min. MS (ES): $m/z = 1021$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

**Beispiel 23A**

Pentafluorphenyl-(2*S*)-3-{4-(benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-({(2*S*,4*R*)-5-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-2-  
 5 [(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypentanoyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl]biphenyl-3-  
 yl}-2-[[benzyloxy]carbonyl]amino} propanoat

- 74 -



Eine Lösung aus 1.54 g (1.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A in 50 ml abs. Dichlormethan wird auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und unter Rühren mit 1.2 g (6.52 mmol) Pentafluorphenyl, 0.02 g (0.16 mmol) DMAP und 0.48 g (2.12 mmol) EDC versetzt. Man lässt die Temperatur  
 5 langsam auf RT ansteigen und rührt über Nacht nach. Es wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 1.8 g (99% d.Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 3.14$  min.

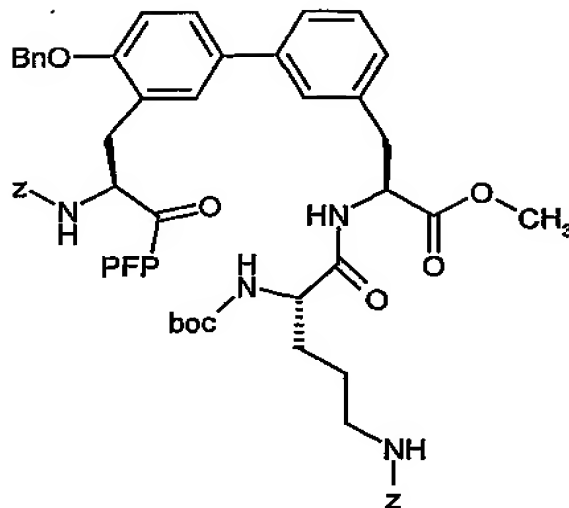
MS (EI):  $m/z = 1113$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### 10 Beispiel 24A

Pentafluorphenyl-(2*S*)-3-{4-{(benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-({(2*S*)-5-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-2-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]pentanoyl}amino)-3-methoxy-3-oxopropyl]biphenyl-3-yl}-2-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}propanoat



- 75 -



Eine Lösung aus 1.67 g (1.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A in 70 ml abs. Dichlormethan wird auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und unter Rühren mit 1.65 g (8.95 mmol) Pentafluorphenyl, 0.025 g (0.18 mmol) DMAP und 0.53 g (2.33 mmol) EDC versetzt. Man lässt die Temperatur  
 5 langsam auf RT ansteigen und rührt über Nacht nach. Es wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.47$  min.

MS (EI):  $m/z = 1097$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

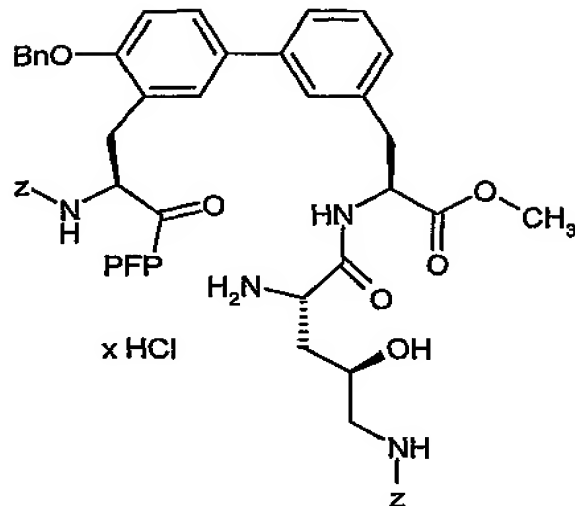
- 10 Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 25A bis 27A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
25A		23A aus Bsp. 20A	Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt
26A		24A aus Bsp. 21A	Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt
27A		24A aus Bsp. 22A	LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.32$ min. MS (ES): $m/z = 1187$ (M+H) <sup>+</sup>

### Beispiel 28A

Methyl-(2*S*)-2-[[[(2*S*,4*R*)-2-amino-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-4-hydroxypentanoyl]amino]-3-{4'-[(benzyloxy)-3'-[[[(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl]-biphenyl-3-yl]} propanoat Hydrochlorid

- 77 -



Eine Lösung aus 1.81 g (1.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A in 10 ml Dioxan wird unter Rühren bei 0°C mit 20 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Man rührt 30 min bei 0°C, lässt die Temperatur auf RT ansteigen, rührt eine weitere Stunde und dampft dann alles im Vakuum zur Trockne ein. Nach Trocknen im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz erhält man das Produkt.

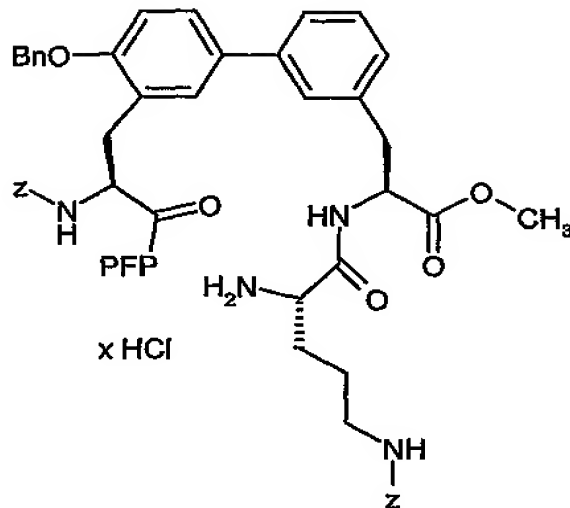
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.62$  min.

MS (ED):  $m/z = 1013$  ( $M-HCl+H$ )<sup>+</sup>

#### 10 Beispiel 29A

Methyl-(2*S*)-2-[[[(2*S*)-2-amino-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]pentanoyl]amino]-3-{4'-(benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl]biphenyl-3-yl}propanoat Hydrochlorid



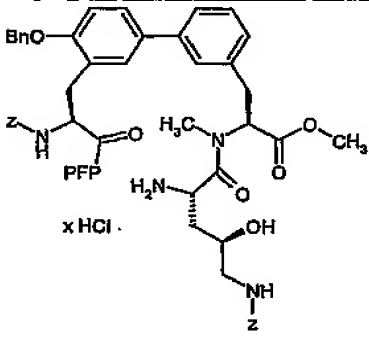
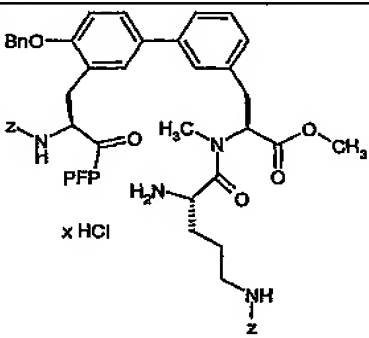
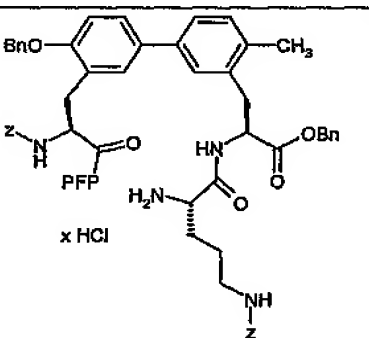
Eine Lösung aus 1.96 g (1.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A in 20 ml Dioxan wird unter Rühren bei 0°C mit 60 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Man rührt 60 min bei 0°C, lässt die Temperatur auf RT ansteigen, rührt eine weitere Stunde und dampft dann alles im Vakuum zur Trockne ein. Nach Trocknen im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz erhält man das Produkt.

Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.73$  min.

MS (EI):  $m/z = 997$  ( $M-HCl+H$ )<sup>+</sup>

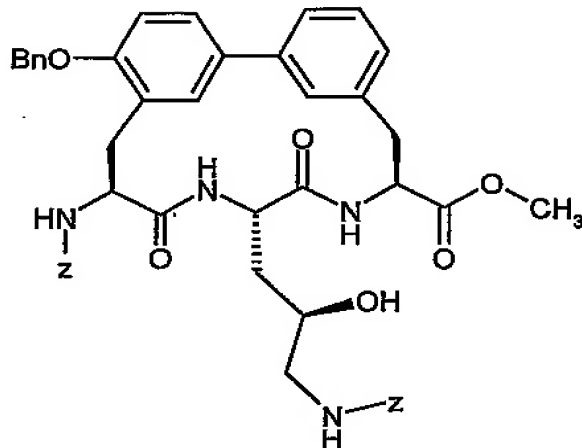
- 10 Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 30A bis 32A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
30A		28A aus Bsp. 25A	Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt
31A		29A aus Bsp. 26A	Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt
32A		29A aus Bsp. 27A	LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.32$ min. MS (ES): $m/z = 1087$ ( $M-HCl+H$ ) <sup>+</sup>

**Beispiel 33A**

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-

5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



- Eine Lösung von 1.71 g (1.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A in 600 ml abs. Dichlormethan wird unter kräftigem Rühren tropfenweise in 20 min mit einer Lösung von 4.5 ml (32.6 mmol) Triethylamin in 150 ml Dichlormethan versetzt. Man lässt über Nacht weiterführen und dampft alles im Vakuum ein (Badtemperatur ca. 40°C). Der Rückstand wird mit Acetonitril verrührt und der zurückbleibende Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 0.611 g (45% d.Th.)

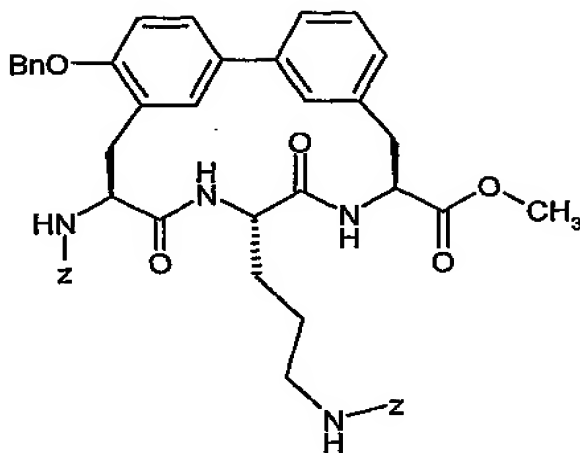
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.92$  min.

- 10 MS (EI):  $m/z = 829$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### **Beispiel 34A**

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat

- 81 -



Eine Lösung von 1.85 g (1.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A in 600 ml abs. Chloroform wird unter kräftigem Rühren tropfenweise in 20 min mit einer Lösung von 5 ml (35.8 mmol) Triethylamin in 150 ml Chloroform versetzt. Man lässt über Nacht weiterrühren und dampft alles  
 5 im Vakuum ein (Badtemperatur ca. 40°C). Der Rückstand wird mit Acetonitril verrührt und der zurückbleibende Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 1.21 g (83% d.Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 3.0$  min.

10 MS (EI):  $m/z = 813$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

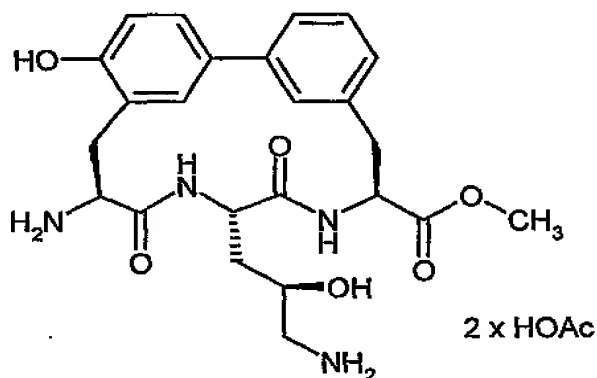
Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 35A bis 37A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
35A		33A aus Bsp. 30A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.83$ min. MS (EI): $m/z = 843$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
36A		34A aus Bsp. 31A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.23$ min. MS (EI): $m/z = 827$ (M+H) <sup>+</sup>
37A		34A aus Bsp. 32A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.23$ min. MS (EI): $m/z = 903$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 38A**

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Dihydroacetat



5

Es werden 0.50 g (0.61 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A in ein Gemisch aus 60 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol (4:1:1) gegeben. Dazu gibt man 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 36 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird



über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird im Hochvakuum bis zur Gesichtskonstanz getrocknet.

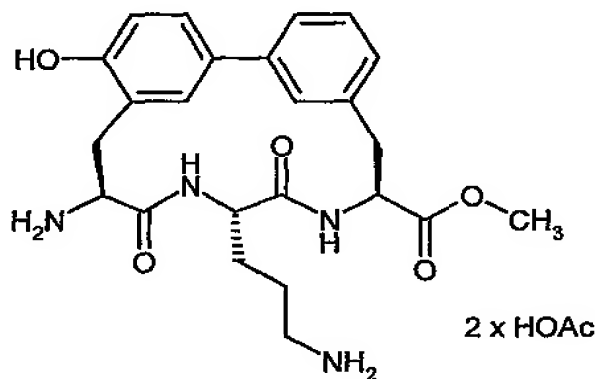
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.88$  min.

5 MS (EI):  $m/z = 471$  ( $M-2\text{HOAc}+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 39A

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Dihydroacetat



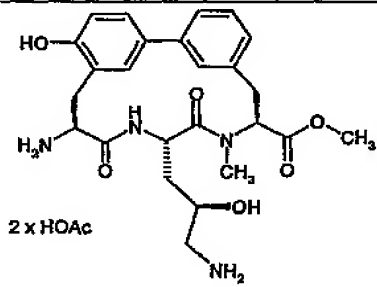
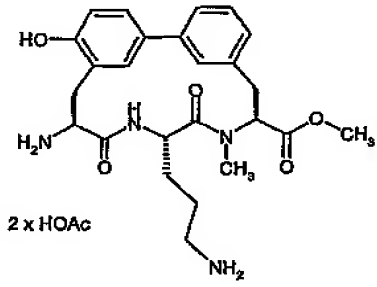
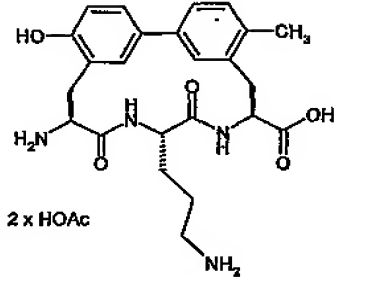
10 Es werden 1.19 g (1.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A in ein Gemisch aus 440 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol (4:1:1) gegeben. Dazu gibt man 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 36 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird im Hochvakuum bis zur Gesichtskonstanz getrocknet.

15 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 8):  $R_t = 2.33$  min.

MS (EI):  $m/z = 455$  ( $M-2\text{HOAc}+H$ )<sup>+</sup>.

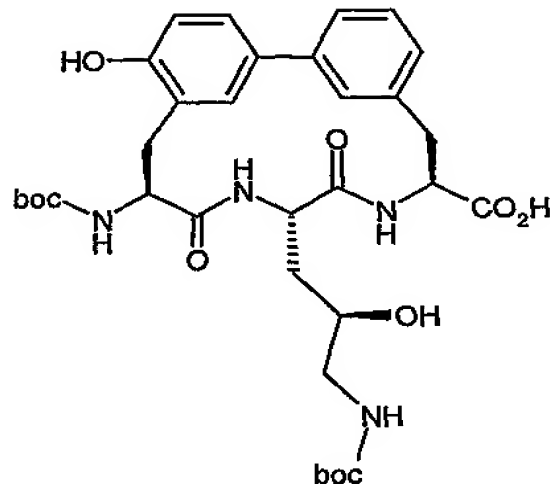
Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 40A bis 42A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
40A		38A aus Bsp. 35A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.22$ min. MS (EI): $m/z = 485$ (M-2HOAc+H) <sup>+</sup> .
41A		39A aus Bsp. 36A	LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.33$ min. MS (EI): $m/z = 469$ (M-2HOAc+H) <sup>+</sup> .
42A		39A aus Bsp. 37A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.96$ min. MS (EI): $m/z = 455$ (M-2HOAc+H) <sup>+</sup> .

**Beispiel 43A**

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-

5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



Eine Lösung von 150 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A in 1 ml Wasser wird mit 1.3 ml 1N Natronlauge versetzt. Unter Rühren wird eine Lösung von 170 mg (0.78 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 0.5 ml Methanol bei RT hinzugegeben und für 4 h gerührt. Der Ansatz wird auf 15 ml Wasser gegeben, mit 0.1N Salzsäure stellt man pH 3 ein und schüttelt zweimal mit Essigsäureethylester aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird chromatographisch (Sephadex LH20, Laufmittel: Methanol / Essigsäure (0.25%)) gereinigt.

Ausbeute: 137 mg (81% d. Th.)

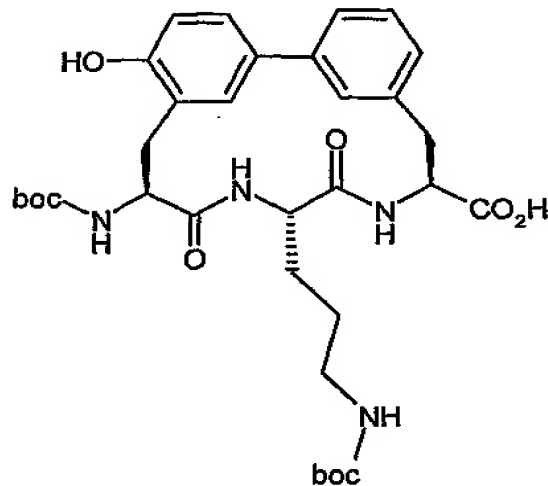
10 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.94$  min.

MS (EI):  $m/z = 657$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 44A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

- 86 -



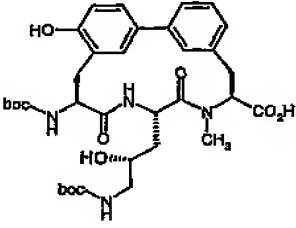
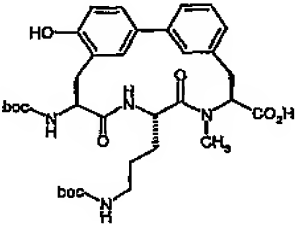
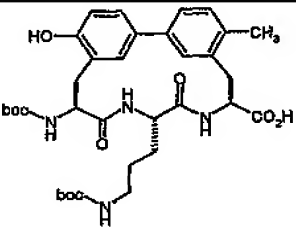
Eine Lösung von 0.85 g (1.45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A in 5 ml Wasser wird mit 7.3 ml 1N Natronlauge versetzt. Unter Rühren wird eine Lösung von 0.95 g (4.36 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 2 ml Methanol bei RT hinzugegeben und für 6 h geführt. Der Ansatz wird auf 25 ml Wasser gegeben, mit 0.1N Salzsäure stellt man pH 3 ein und schüttelt zweimal mit Essigsäureethylester aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz gereinigt.

Ausbeute: 0.75 g (81% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.20$  min.

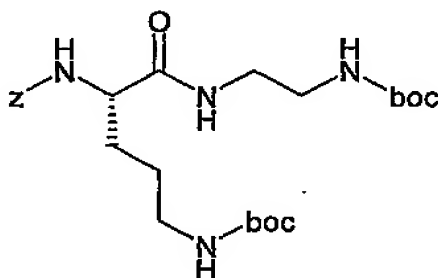
MS (EI):  $m/z = 641$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 45A bis 47A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
45A		43A aus Bsp. 40A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.96$ min. MS (EI): $m/z = 671$ (M+H) <sup>+</sup>
46A		44A aus Bsp. 41A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.08$ min. MS (EI): $m/z = 655$ (M+H) <sup>+</sup>
47A		44A aus Bsp. 42A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.06$ min. MS (EI): $m/z = 655$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 48A**

Benzyl-((1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]-carbonyl]butyl)carbamate



Unter Argon werden 300 mg (0.82 mmol) *N*<sup>2</sup>-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*<sup>6</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 171 mg (1.06 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 204 mg (1.06 mmol) EDC und 33 mg (0.25 mmol) HOBT

- zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

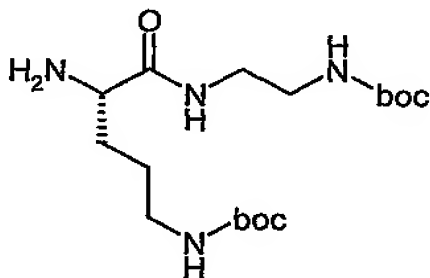
Ausbeute: 392 mg (94% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.36$  min.

MS (ESI):  $m/z = 509$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 49A

- 10 *N*<sup>5</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



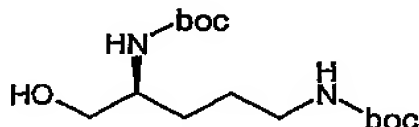
- Eine Lösung von 390 mg (0.77 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]carbonyl]butyl]carbammat (Beispiel 48A) in 50 ml Ethanol wird nach Zugabe von 40 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 4 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 263 mg (91% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 375$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; 397 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 50A**

*tert*-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate



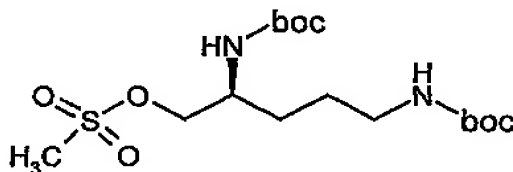
Eine Lösung von 300 mg (0.90 mmol) *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>5</sup>-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 10 ml  
5 Tetrahydrofuran wird bei -10°C mit 91 mg (0.90 mmol) 4-Methylmorpholin und 98 mg  
(0.90 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt und 30 min gerührt. Bei dieser Temperatur  
werden 1.81 ml (1.81 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran  
langsam zugetropft. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Unter  
Eiskühlung gibt man vorsichtig 0.1 ml Wasser und 0.15 ml 4.5%ige Natriumhydroxid-Lösung  
10 hinzu und rührt weitere 3 h bei RT. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum  
eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, über  
Magnesiumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird  
ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 239 mg (83% d. Th.)

15 MS (ESI):  $m/z = 319$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $341$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 51A**

(2*S*)-2,5-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl-methansulfonat



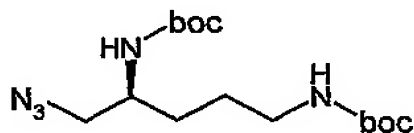
Eine Lösung von 240 mg (0.75 mmol) *tert*-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-  
20 (hydroxymethyl)butyl]carbamate (Beispiel 50A) in 20 ml Dichlormethan wird mit 103 mg  
(0.90 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.21 ml (1.5 mmol) Triethylamin versetzt und für 16 h  
bei RT gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 0.1N Salzsäure gewaschen.  
Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne  
eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

25 Ausbeute: 218 mg (73% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 419$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 52A

*tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



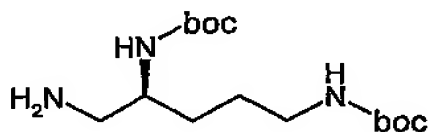
- 5 Eine Lösung von 218 mg (0.55 mmol) (2*S*)-2,5-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl-methansulfonat (Beispiel 51A) in 15 ml Dimethylformamid wird mit 36 mg (0.55 mmol) Natriumazid versetzt und 12 h bei 70°C gerührt. Ein Großteil des Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester verdünnt. Es wird mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum
- 10 zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 188 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 344$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 53A

*tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



15

- Eine Lösung von 188 mg (0.55 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate (Beispiel 52A) in Ethanol wird nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird
- 20 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

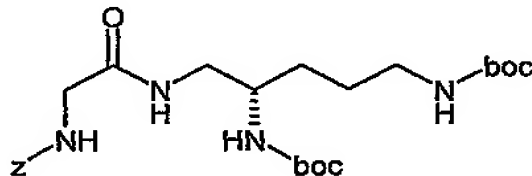
Ausbeute: 102 mg (59% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 318$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; 340 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.



**Beispiel 54A**

Benzyl-[2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-2-oxoethyl]carbamate



- Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 48A aus 92 mg (0.44 mmol) *N*-[(Benzyloxy)-carbonyl]glycin und 181 mg (0.57 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]pentyl}carbamate (Beispiel 53A) in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 110 mg (0.57 mmol) EDC und 18 mg (0.13 mmol) HOBt. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

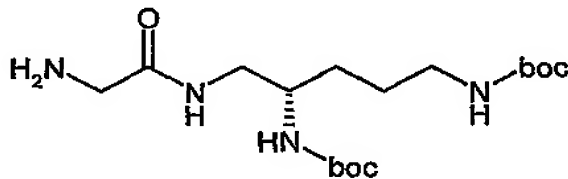
Ausbeute: 105 mg (47% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.12$  min.

MS (ESI):  $m/z = 509$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 55A**

*tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-[(aminoacetyl)amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



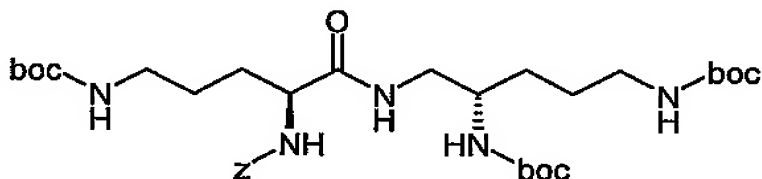
- 15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 49A aus 105 mg (0.21 mmol) Benzyl-[2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-2-oxoethyl]carbamate (Beispiel 54A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 11 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 64 mg (83% d. Th.)

- 20 MS (ESI):  $m/z = 375$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 56A**

Benzyl- $\{[(1S)-1-[\{[(2S)-2,5-bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)carbonyl]-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butyl]carbamate$



- 5 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 48A aus 120 mg (0.33 mmol) *N*<sup>5</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*<sup>2</sup>-[(benzyloxy)carbonyl]-*L*-ornithin und 136 mg (0.43 mmol) *tert*-Butyl- $\{[(4S)-5-amino-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate$  (Beispiel 53A) in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 82 mg (0.43 mmol) EDC und 13 mg (0.1 mmol) HOBt. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

10 Ausbeute: 132 mg (61% d. Th.)

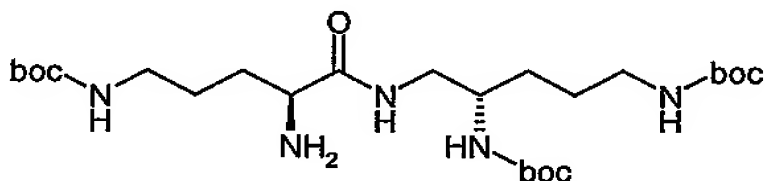
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.68$  min.

MS (ESI):  $m/z = 666$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 57A**

*tert*-Butyl- $\{[(4S)-4-amino-5-[\{[(2S)-2,5-bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino]-5-oxopentyl]carbamate$

15



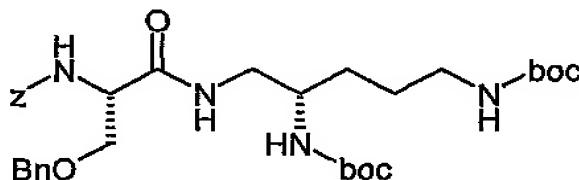
- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 49A aus 132 mg (0.20 mmol) Benzyl- $\{[(1S)-1-[\{[(2S)-2,5-bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)carbonyl]-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butyl]carbamate$  (Beispiel 56A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 13 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 20

Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 58A**

Benzyl-[(1*S*)-1-[(benzyloxy)methyl]-2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-2-oxoethyl]carbamate



- 5 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 48A aus 150 mg (0.46 mmol) *O*-Benzyl-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-*L*-serin und 188 mg (0.59 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate (Beispiel 53A) in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 114 mg (0.57 mmol) EDC und 18 mg (0.13 mmol) HOBt. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

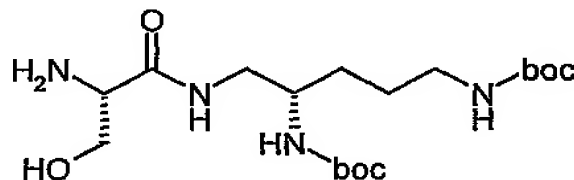
- 10 Ausbeute: 129 mg (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.81$  min.

MS (ESI):  $m/z = 629$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 59A**

- 15 *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-[(2*S*)-2-amino-3-hydroxypropanoyl]amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate



- Eine Lösung von 128 mg (0.77 mmol) Benzyl-[(1*S*)-1-[(benzyloxy)methyl]-2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-2-oxoethyl]carbamate (Beispiel 58A) in 50 ml Ethanol wird nach Zugabe von 13 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 48 h bei RT und Normaldruck hydriert.
- 20 Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

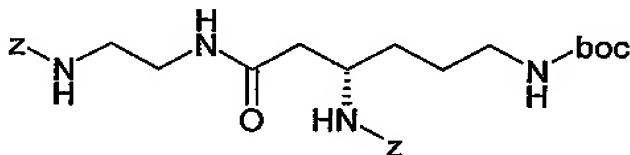
Ausbeute: 22 mg (27% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.43$  min.

MS (ESI):  $m/z = 405$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 60A

5 Benzyl-[2-((3*S*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoyl)-amino)ethyl]carbamate



10 Zu einer Lösung von 500 mg (1.31 mmol) (3*S*)-3-[[*(Benzyloxy)*carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure in 25 ml wasserfreiem DMF werden 549.7 mg (1.446 mmol) HATU und 339.7 mg (2.629 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 333.5 mg (1.446 mmol) Benzyl-(2-aminoethyl)carbamate Hydrochlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

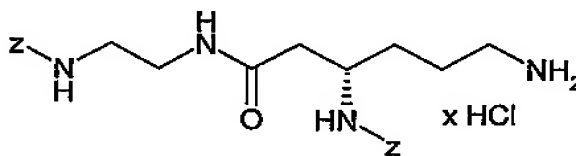
15 Ausbeute 556.6 mg (44% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.41$  min.

MS (ESI):  $m/z = 557$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 61A

20 Benzyl-((1*S*)-4-amino-1-{2-[(2-[[*(benzyloxy)*carbonyl]amino]ethyl)amino]-2-oxoethyl}butyl)-carbamate Hydrochlorid



Zu einer Lösung von 320 mg (0.287 mmol) Benzyl-[2-((3*S*)-3-[[*(benzyloxy)*carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoyl)amino)ethyl]carbamate (Beispiel 60A) in 2 ml Dioxan

werden bei 0°C 8 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 1 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

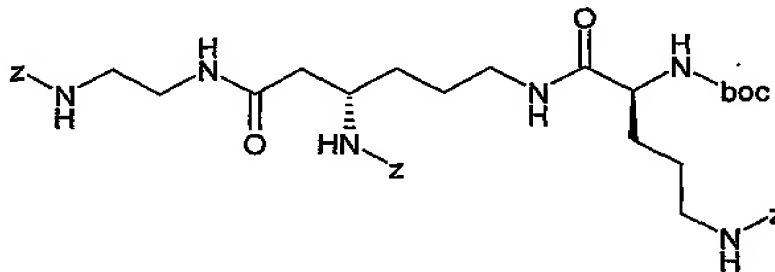
Ausbeute: quant.

5 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.84$  min.

MS (ESI):  $m/z = 457$  ( $M-HCl+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 62A

Benzyl-{2-[(3*S*)-3-[[*N*<sup>5</sup>-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]amino]hexanoyl]amino]ethyl}carbamate



10

Zu einer Lösung von 78.4 mg (0.214 mmol) *N*<sup>5</sup>-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 5 ml wasserfreiem DMF werden 89.5 mg (0.235 mmol) HATU und 55.3 mg (0.428 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT wird eine Lösung von 116 mg (0.235 mmol) Benzyl-((1*S*)-4-amino-1-{2-[(2-[[*N*<sup>5</sup>-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-ethyl]amino]-2-oxoethyl}butyl)carbamate Hydrochlorid (Beispiel 61A) in 5 ml wasserfreiem DMF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

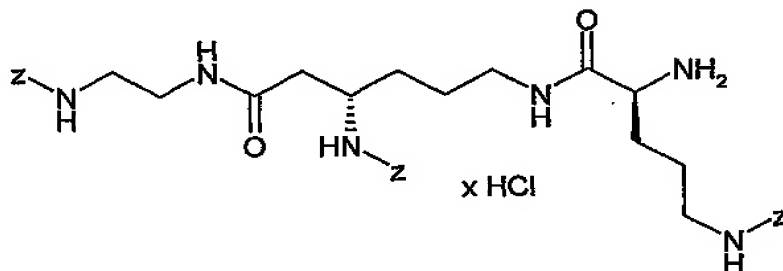
20 Ausbeute 48 mg (28% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.33$  min.

MS (ESI):  $m/z = 805$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 63A**

Benzyl-((4*S*,10*S*)-4-amino-10-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5,12,17-trioxo-19-phenyl-18-oxa-6,13,16-triazanonadec-1-yl]carbamate Hydrochlorid



- 5 Zu einer Lösung von 48 mg (0.060 mmol) Benzyl-2-[[[(3*S*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[[[*N*<sup>6</sup>-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]amino]hexanoyl)amino]ethyl]-carbamate (Beispiel 62A) in 1 ml Dioxan werden bei RT 2.5 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 4 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird  
10 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

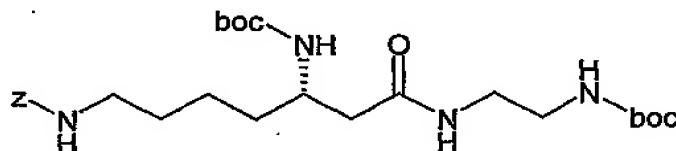
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2);  $R_t = 1.69$  min.

MS (ESI):  $m/z = 705$  ( $M-HCl+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 64A**

- 15 Benzyl[(5*S*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-7-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-7-oxoheptyl]carbamate



- Unter Argon werden 1 g (2.54 mmol) (3*S*)-7-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]heptancarbonsäure, 406 mg (2.54 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate und  
20 0.96 ml Triethylamin (6.85 mmol) in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 826 mg (4.3 mmol) EDC und 113 mg (0.84 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand

wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

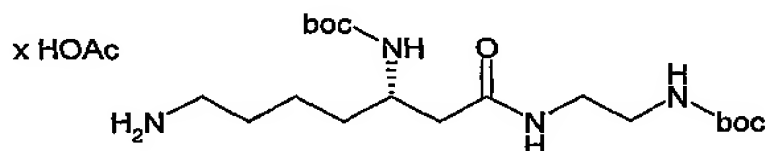
5 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.21$  min.

MS (ESI):  $m/z = 537$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 65A

10 *tert*-Butyl-((1*S*)-5-amino-1-{2-[(2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}ethyl)amino]-2-oxoethyl}pentyl)-carbamat Hydroacetat



Es werden 1.3 g (2.42 mmol) Benzyl-[(5*S*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-7-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)-7-oxoheptyl]carbamate (Beispiel 64A) in 100 ml einer Mischung Eisessig/Wasser 4/1 gelöst. Dazu gibt man 70 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert  
15 anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

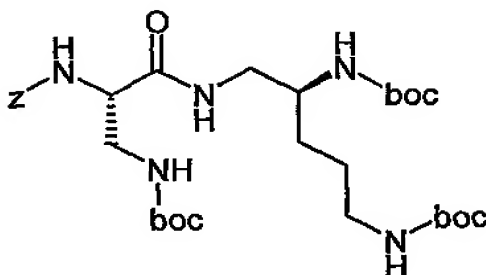
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.35$  min.

20 MS (ESI):  $m/z = 403$  ( $M-HOAc+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 66A

Benzyl-*tert*-butyl[(2*S*)-3-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-3-oxopropan-1,2-diyl]biscarbamat

- 98 -



- Unter Argon werden 0.127 g (0.37 mmol) N-[(Benzyloxy)carbonyl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-*L*-alanin und 0.193 g (0.49 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]pentyl]carbamate (Beispiel 53A) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.093 g (0.49 mmol) EDC und 0.015 g (0.11 mmol) HOBT zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

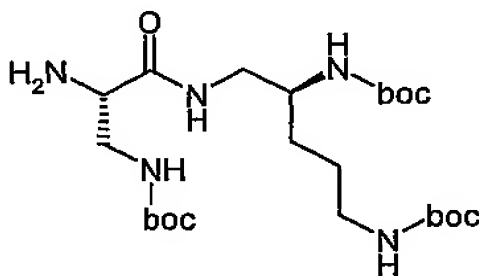
Ausbeute: 0.126 g, (53% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.65$  min.

MS (ESI):  $m/z = 638$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### 15 Beispiel 67A

*tert*-Butyl-[(2*S*)-2-amino-3-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino]-3-oxopropyl]carbamate





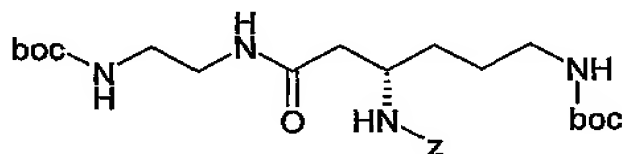
Zu einer Mischung aus 0.122 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 66A in 50 ml Ethanol gibt man 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 4 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 504 (M+H)^+$

#### Beispiel 68A

Benzyl-((1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[2-(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]-2-oxoethyl]butyl)carbammat



Zu einer Lösung von 760.9 mg (2 mmol) (3*S*)-3-[[*(Benzyloxy)carbonyl*]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure in 25 ml wasserfreiem DMF werden 836.5 mg (2.2 mmol) HATU und 517.0 mg (4 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 352.5 mg (2.2 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat Hydrochlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

Ausbeute 400 mg (38% d. Th.)

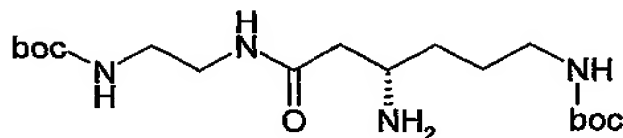
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.33$  min.

MS (ESI):  $m/z = 523 (M+H)^+$ .

#### Beispiel 69A

*tert*-Butyl-[(4*S*)-4-amino-6-(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]-6-oxohexyl]carbammat

- 100 -



Es werden 400 mg (0.765 mmol) Benzyl-((1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[2-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-2-oxoethyl]butyl)carbammat (Beispiel 68A) in 50 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man 80 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei  
 5 Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

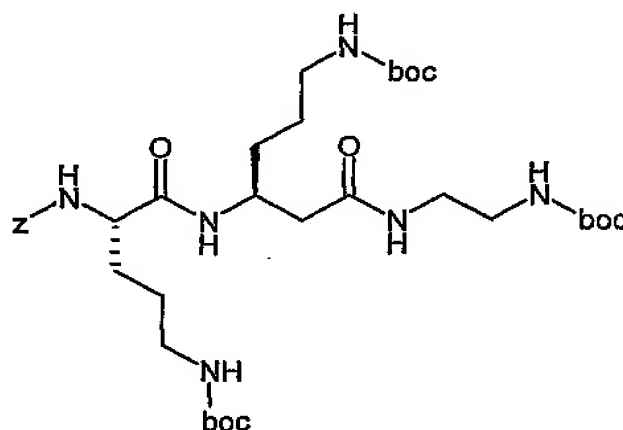
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.42$  min

MS (ESI):  $m/z = 389$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 10 Beispiel 70A

Benzyl-((1*S*,4*S*)-1,4-bis{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-13,13-dimethyl-2,6,11-trioxo-12-oxa-3,7,10-triazatetradec-1-yl)carbammat



Unter Argon werden 72 mg (0.197 mmol)  $N^2$ -[(Benzyloxy)carbonyl]- $N^5$ -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69A in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 49 mg (0.26 mmol) EDC und 8 mg (0.059 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet  
 15  
 20

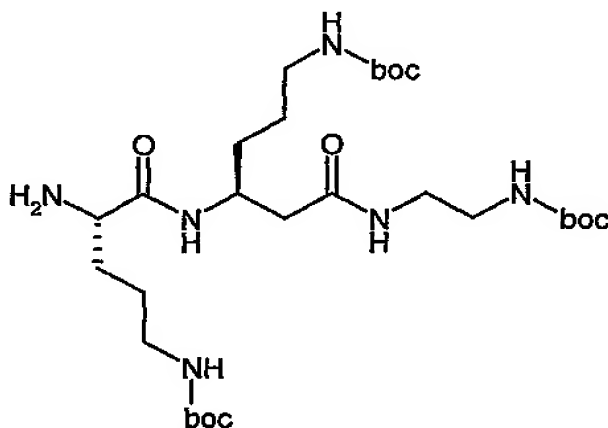
Ausbeute 121 mg (83% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.24$  min.

MS (ESI):  $m/z = 737$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel 71A

- 5 *tert*-Butyl-[(4*S*)-4-({(2*S*)-2-amino-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentanoyl}amino)-6-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-6-oxohexyl]carbamate



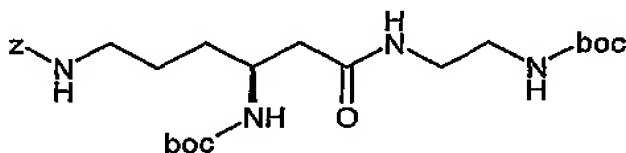
- Es werden 120 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 70A in 10 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man 15 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei  
 10 Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 603$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel 72A

- 15 Benzyl-[(4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-6-oxohexyl]carbamate



- Unter Argon werden 100 mg (0.26 mmol) (3*S*)-6-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure und 55 mg (0.34 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 66 mg (0.34 mmol) EDC und 11 mg (0.08 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die
- 5 Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

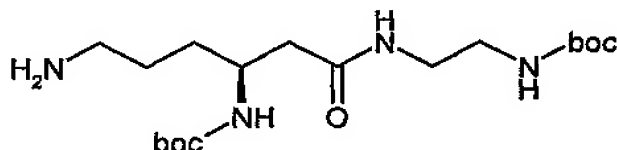
Ausbeute: 71 mg (51% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.43$  min.

MS (ESI):  $m/z = 523$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 73A

*tert*-Butyl-[(1*S*)-4-amino-1-[2-(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)-2-oxoethyl]butyl]-carbammat



15

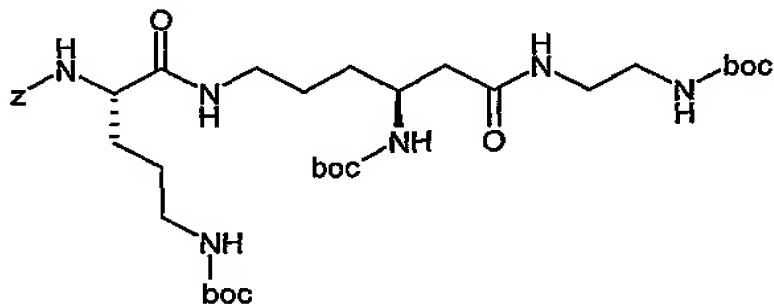
Eine Lösung von 71 mg (0.135 mmol) der Verbindung aus Beispiel 72A in 10 ml Ethanol wird nach Zugabe von 15 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

- 20 Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 389$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 74A**

Benzyl-((1*S*,7*S*)-7-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-16,16-dimethyl-2,9,14-trioxo-15-oxa-3,10,13-triazaheptadec-1-yl)carbamate



- 5 Unter Argon werden 40 mg (0.11 mmol) *N*<sup>2</sup>-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*<sup>5</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 55 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 73A in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 27 mg (0.14 mmol) EDC und 4.4 mg (0.033 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die
- 10 organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet

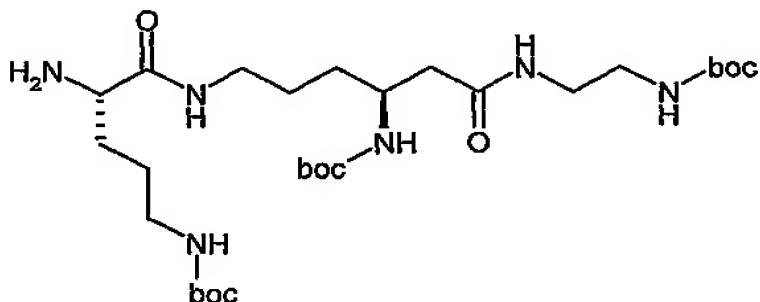
Ausbeute: 72 mg (89% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): *R*<sub>t</sub> = 2.2 min.

- 15 MS (ESI): *m/z* = 737 (*M*+*H*)<sup>+</sup>

**Beispiel 75A**

*tert*-Butyl-((4*S*,10*S*)-4-amino-10-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-19,19-dimethyl-5,12,17-trioxo-18-oxa-6,13,16-triazaicos-1-yl)carbamate



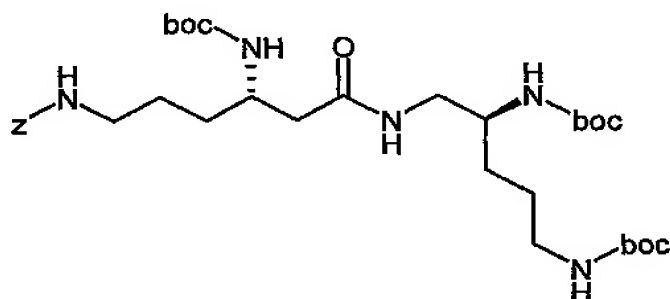
Eine Lösung von 72 mg (0.097 mmol) der Verbindung aus Beispiel 74A in 10 ml Ethanol wird nach Zugabe von 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im  
 5 Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 603$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 76A

Benzyl-((4S)-6-((2S)-2,5-bis((tert-butoxycarbonyl)amino)pentyl)amino)-4-((tert-butoxy-  
 10 carbonyl)amino]-6-oxohexyl)carbamate



Unter Argon werden 0.1 g (0.263 mmol) (3S)-6-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]hexancarbonsäure (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1477-1482) und 0.108 g (0.342 mmol) *tert*-Butyl-((4S)-5-amino-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pentyl)carbamate (Beispiel  
 15 53A) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.066 g (0.342 mmol) EDC und 0.011 g (0.079 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

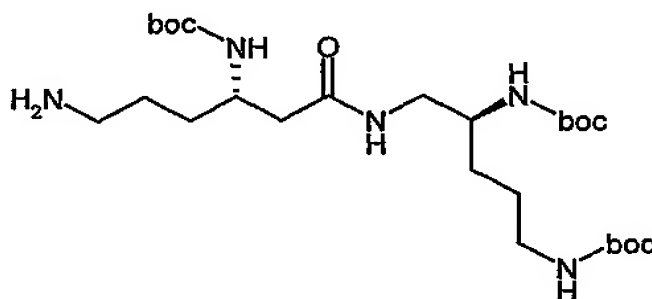
Ausbeute: 0.127 g (71% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.36$  min.

- 5 MS (ESI):  $m/z = 680$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Beispiel 77A

*tert*-Butyl-((1*S*)-4-amino-1-[2-((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-2-oxoethyl]butyl)carbamate



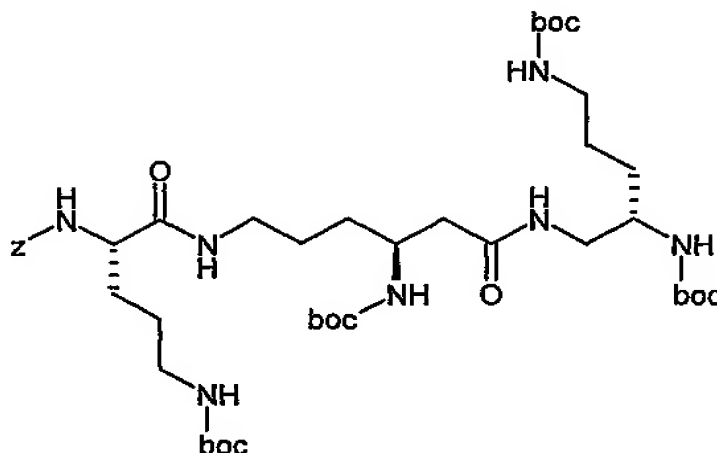
- 10 Zu einer Mischung aus 0.127 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 76A in 10 ml Ethanol gibt man 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

- 15 Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Beispiel 78A

Benzyl-((1*S*,7*S*,12*S*)-7,12-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-propyl}-19,19-dimethyl-2,9,17-trioxo-18-oxa-3,10,16-triazaicos-1-yl)carbamate



Unter Argon werden 44 mg (0.12 mmol)  $N^2$ -[(Benzyloxy)carbonyl]- $N^5$ -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 85 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 77A in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 30 mg (0.16 mmol) EDC und 4.9 mg (0.036 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet

Ausbeute: 91 mg (85% d. Th.)

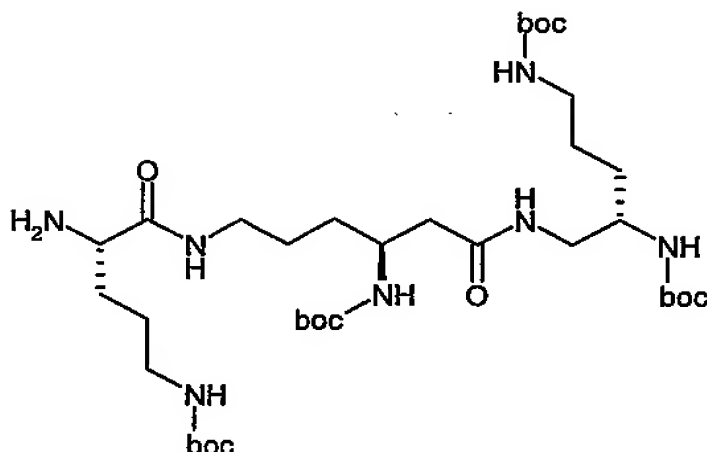
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.35$  min.

MS (ESI):  $m/z = 894$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 79A

*tert*-Butyl-((4*S*,10*S*,15*S*)-4-amino-10,15-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-22,22-dimethyl-5,12,20-trioxo-21-oxa-6,13,19-triazatricos-1-yl)carbamate





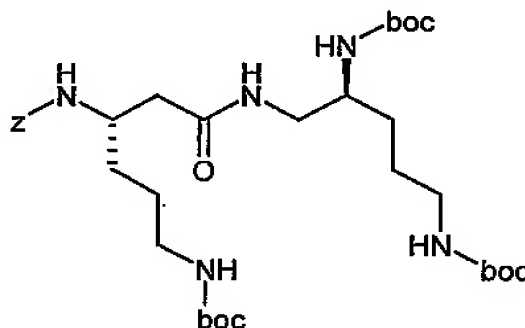
Eine Lösung von 91 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 78A in 10 ml Ethanol wird nach Zugabe von 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im  
 5 Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 760$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 80A

Benzyl-{(1*S*)-1-[2-({(2*S*)-2,5-bis[*tert*-butoxycarbonyl]amino]pentyl}amino)-2-oxoethyl]-4-[(*tert*-  
 10 butoxycarbonyl]amino]butyl}carbamate



Unter Argon werden 0.1 g (0.26 mmol) (3*S*)-3-[[*(Benzyloxy)*carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 4246-4253) und 0.11 g (0.34 mmol) *tert*-Butyl-{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate (Beispiel 53A) in 6 ml  
 15 Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.065 g (0.34 mmol) EDC und 0.011 g (0.079 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester

aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

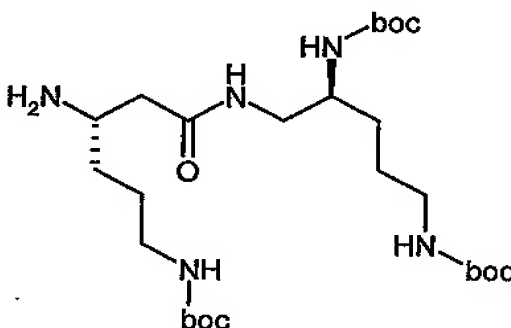
5 Ausbeute: 0.146 g (82% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.5$  min.

MS (ESI):  $m/z = 680$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 81A

10 *tert*-Butyl-[(4*S*)-4-amino-6-({(2*S*)-2,5-bis[*tert*-butoxycarbonyl]amino}pentyl)amino)-6-oxohexyl]carbamate



15 Zu einer Mischung aus 0.146 g (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 80A in 10 ml Ethanol gibt man 22 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

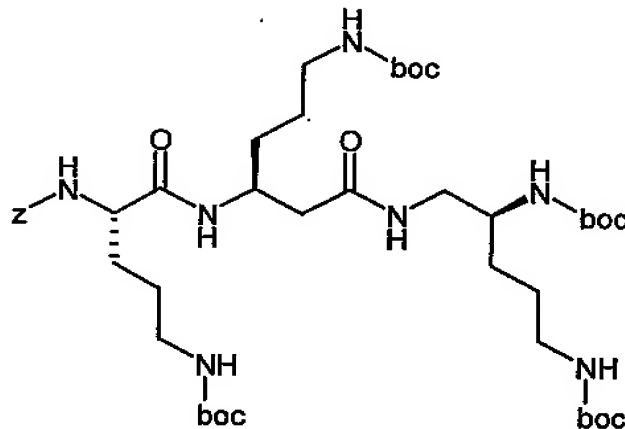
Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 546$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 82A

20 Benzyl-((1*S*,4*S*,9*S*)-9-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,4-bis{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-propyl}-16,16-dimethyl-2,6,14-trioxo-15-oxa-3,7,13-triazaheptadec-1-yl)carbamate

- 109 -



Unter Argon werden 40 mg (0.11 mmol)  $N^2$ -[(Benzyloxy)carbonyl]- $N^6$ -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 77 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 81A in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 27 mg (0.14 mmol) EDC und 4.4 mg (0.032 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet

10 Ausbeute: 78 mg (81% d. Th.)

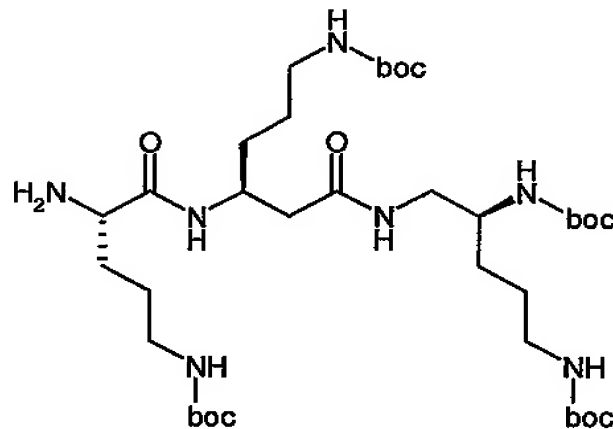
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.43$  min.

MS (ESI):  $m/z = 894$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 83A

15 *tert*-Butyl-((1*S*,6*S*,9*S*)-9-amino-1,6-bis{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-16,16-dimethyl-4,8,14-trioxo-15-oxa-3,7,13-triazaheptadec-1-yl)carbamate

- 110 -



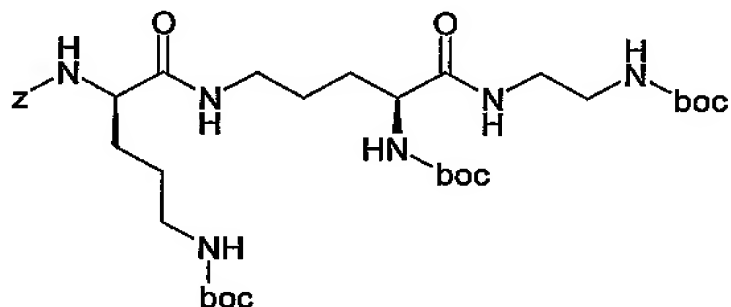
Eine Lösung von 78 mg (0.088 mmol) der Verbindung aus Beispiel 82A in 10 ml Ethanol wird nach Zugabe von 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im  
 5 Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI):  $m/z = 760 (M+H)^+$ .

#### Beispiel 84A

$N^5$ -[ $N^2$ -[(Benzyloxy)carbonyl]- $N^5$ -(*tert*-butoxycarbonyl)-*D*-ornithyl]- $N^2$ -(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-  
 10 {2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



Unter Argon werden 286 mg (0.78 mmol)  $N^2$ -[(Benzyloxy)carbonyl]- $N^5$ -(*tert*-butoxycarbonyl)-*D*-ornithin und 439 mg (1.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 104A in 16 ml Dimethylformamid  
 15 gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 255 mg (1.33 mmol) EDC und 106 mg (0.78 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 48 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 0.1 N Salzsäure und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingengt und der so erhaltene Feststoff ohne Reinigung weiter umgesetzt.

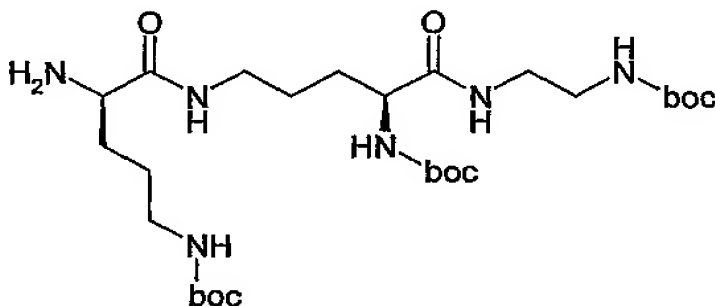
Ausbeute: 0.58 g (quant.)

5 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.59$  min.

MS (ESI):  $m/z = 723$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 85A

*N*<sup>5</sup>-[*N*<sup>5</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*D*-ornithyl]-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



10

0.58 g (0.80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 84A werden in 27 ml Ethanol gelöst und mit 0.06 g (0.06 mmol) Pd/C versetzt. Man hydriert 12 h bei Normaldruck, filtriert über Celite und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Feststoff wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.47 g (97% d. Th.)

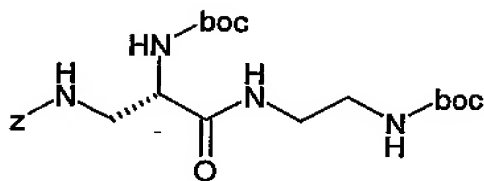
15 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.61$  min.

MS (ESI):  $m/z = 589$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 86A

Benzyl-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-3-oxopropyl]carbamate

- 112 -



Unter Argon werden 0.50 g (0.96 mmol) 3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanin - *N*-Cyclohexylcyclohexanamin (1:1) und 0.154 g (0.96 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 10 ml Dimethylformamid und 0.5 ml Triethylamin gelöst. Bei 0°C  
 5 (Eisbad) werden dann 0.314 g (1.64 mmol) EDC und 0.043 g (0.32 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird  
 10 im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

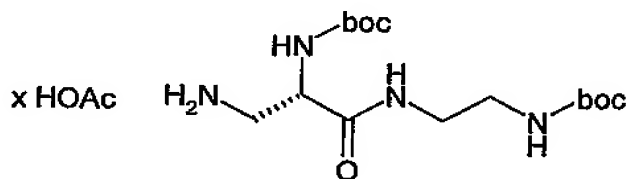
Ausbeute: 0.41 g (88% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.17$  min.

MS (ESI):  $m/z = 481$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 87A

15 3-Amino-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)-*L*-alaninamid  
 Hydroacetat



Zu einer Mischung aus 0.41 g (0.847 mmol) der Verbindung aus Beispiel 86A in 80 ml Essigsäure/Ethanol/Wasser (4:1:1) gibt man 50 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert  
 20 anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

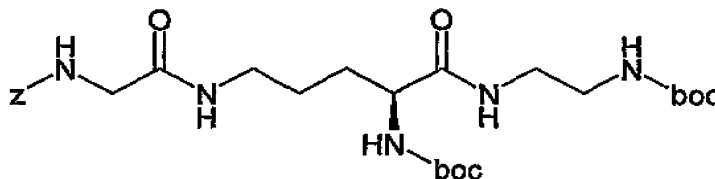
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.09$  min.

MS (ESI):  $m/z = 347$  ( $M\text{-HOAc}+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 88A

*N*<sup>5</sup>-{*N*-[(Benzyloxy)carbonyl]glycyl}-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



5

Unter Argon werden 300 mg (1.43 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]glycin und 830 mg (2.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 104A in 28 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 467 mg (2.44 mmol) EDC und 194 mg (1.43 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 48 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 0.1 N Salzsäure und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingedunstet und der so erhaltene Feststoff ohne Reinigung weiter umgesetzt.

10

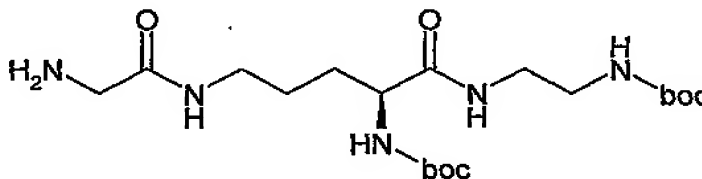
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.98$  min.

15 MS (ESI):  $m/z = 566$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 89A

*N*<sup>5</sup>-Glycyl-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



1.03 g (1.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 88A werden in 60 ml Ethanol gelöst und mit 100 mg (0.09 mmol) Pd/C (10%ig) versetzt. Man hydriert über Nacht bei Normaldruck, filtriert über Celite und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Feststoff wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

20

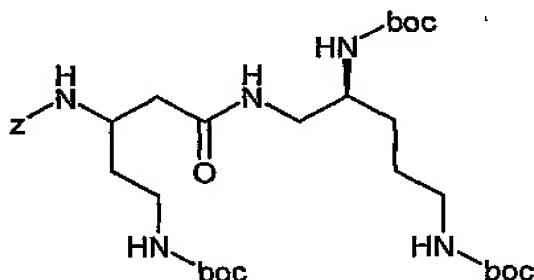
Ausbeute: 693 mg (84% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.41$  min.

MS (ESI):  $m/z = 432$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 90A

- 5    Benzyl-*tert*-butyl-[5-({(2*S*)-2,5-bis[*tert*-butoxycarbonyl]amino}pentyl)amino)-5-oxopentan-1,3-diyl]biscarbamat



- Unter Argon werden 0.146 g (0.40 mmol) 3-[[*(*Benzyloxy)carbonyl]amino]-5-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]pentansäure (*Bioorg. Med. Chem.* 2003, 13, 241-246) und 0.164 g (0.52 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-amino-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]pentyl}carbamat (Beispiel 53A) in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.10 g (0.52 mmol) EDC und 0.009 g (0.12 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT geführt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 0.232 g, (87% d. Th.)

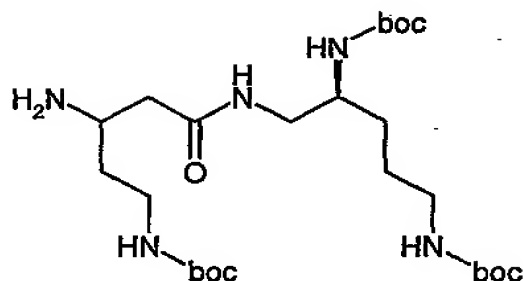
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.73$  min.

- 20    MS (ESI):  $m/z = 666$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 91A

*tert*-Butyl-[3-amino-5-({(2*S*)-2,5-bis[*tert*-butoxycarbonyl]amino}pentyl)amino)-5-oxopentyl]-carbamat





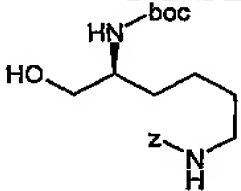
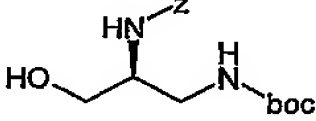
Zu einer Mischung aus 0,232 g (0,35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 90A in 10 ml Ethanol gibt man 35 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum  
5 eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**Ausbeute:** 0.175 g (94% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.8$  min.

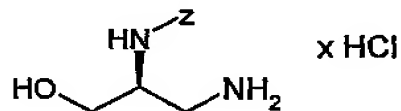
MS (ESI):  $m/z = 532 (M+H)^+$

- 10 Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 50A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 92A und 93A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
92A		<i>N</i> <sup>6</sup> -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> <sup>2</sup> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -lysine	LC-MS (Methode 2): <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.94 min. MS (ESI): <i>m/z</i> = 367 (M+H) <sup>+</sup>
93A		<i>N</i> -[(Benzyloxy)-carbonyl]-3-[( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-amino]- <i>L</i> -alanine	LC-MS (Methode 1): <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.98 min. MS (ESI): <i>m/z</i> = 325 (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 94A**

Benzyl-[(1*S*)-2-amino-1-(hydroxymethyl)ethyl]carbamat Hydrochlorid



- 5 Eine Mischung von 269 mg (0.83 mmol) Benzyl-*tert*-butyl[(2*S*)-3-hydroxypropan-1,2-diyl]biscarbamat (Beispiel 93A) und 5 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

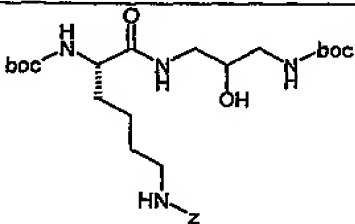
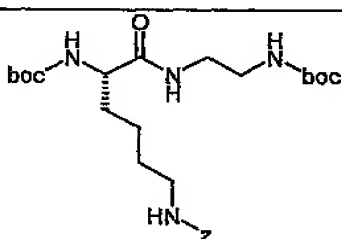
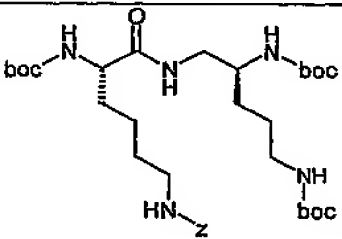
Ausbeute: 212 mg (98% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 2): *R*<sub>t</sub> = 0.55 min.

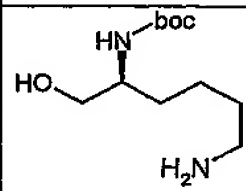
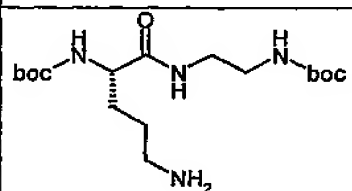
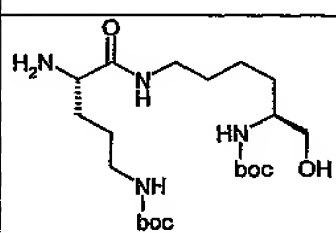
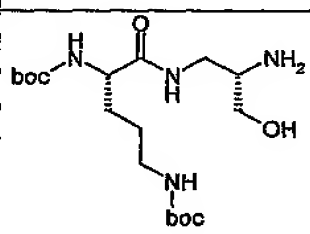
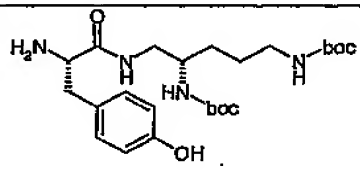
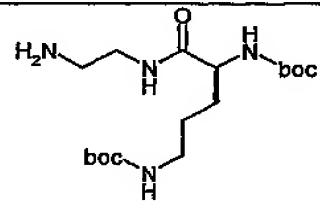
MS (ESI): *m/z* = 225 (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

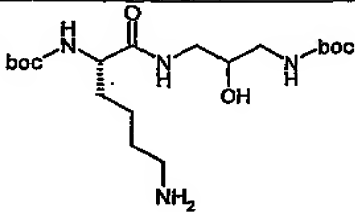
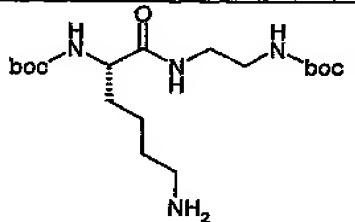
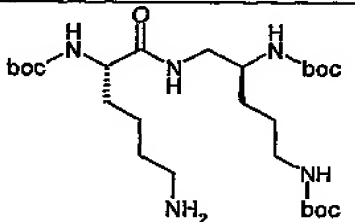
Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 48A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 95A bis 102A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
95A		$N^5$ -[(Benzyloxy)- carbonyl]- $N^2$ -( <i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>L</i> - ornithin  und <i>tert</i> -Butyl-(2- aminoethyl)-carbamate	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.33 min.  MS (ESI): $m/z$ = 509 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
96A		$N^2,N^5$ -Bis( <i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>L</i> - ornithin  und Bsp. 94A	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.20 min.  MS (ESI): $m/z$ = 539 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
97A		$N^2$ -[(Benzyloxy)- carbonyl]- $N^5$ -( <i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>L</i> - ornithin  und Bsp. 103A	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.31 min.  MS (ESI): $m/z$ = 581 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
98A		<i>O</i> -Benzyl- <i>N</i> - [(benzyloxy)carbonyl]- <i>L</i> -tyrosin  und Bsp. 53A	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.79 min.  MS (ESI): $m/z$ = 705 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
99A		$N^2,N^5$ -Bis( <i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>L</i> - ornithin  und Benzyl-(2- aminoethyl)carbamate	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.15 min.  MS (ESI): $m/z$ = 509 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
100A		<i>N</i> <sup>6</sup> -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> <sup>2</sup> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -lysine  und <i>tert</i> -Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)-carbamate	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.4 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 553 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>
101A		<i>N</i> <sup>6</sup> -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> <sup>2</sup> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -lysine  und Benzyl-(2-aminoethyl)carbamate	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.49 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 523 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>
102A		<i>N</i> <sup>6</sup> -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> <sup>2</sup> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -lysine  und Bsp. 53A	LC-MS (Methode 2): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.55 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 680 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>

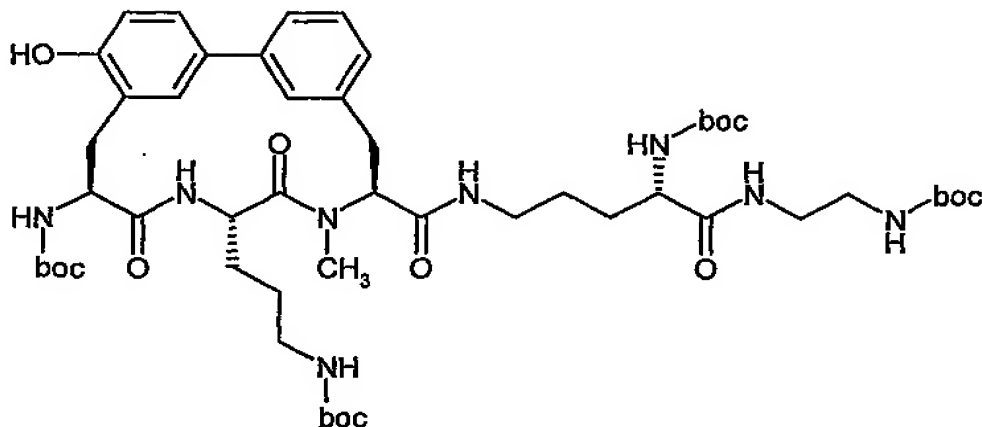
Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 49A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 103A bis 111A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus Beispiel	Analytische Daten
103A		92A	MS (ESI): $m/z = 233 (M+H)^+$
104A		95A	MS (ESI): $m/z = 375 (M+H)^+$
105A		97A	MS (ESI): $m/z = 447 (M+H)^+$
106A		96A	MS (ESI): $m/z = 405 (M+H)^+$
107A		98A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.67$ min. MS (ESI): $m/z = 481 (M+H)^+$
108A		99A	MS (ESI): $m/z = 375 (M+H)^+$

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus Beispiel	Analytische Daten
109A		100A	MS (ESI): $m/z = 419 (M+H)^+$
110A		101A	MS (ESI): $m/z = 388 (M+H)^+$
111A		102A	MS (ESI): $m/z = 546 (M+H)^+$

**Beispiel 112A**

$tert$ -Butyl-(2-([(2*S*)-2-[( $tert$ -butoxycarbonyl)amino]-5-([(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[( $tert$ -butoxycarbonyl)-  
 amino]-11-{3-[( $tert$ -butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-  
 5 diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)pentanoyl]-  
 amino)ethyl)carbamate



Es werden 50 mg (0.05 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 46A) und 34 mg (0.09 mmol) *N*<sup>2</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid (Beispiel 104A) in 2.5 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 15 mg (0.08 mmol) EDC und 6 mg (0.05 mmol) HOBt und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

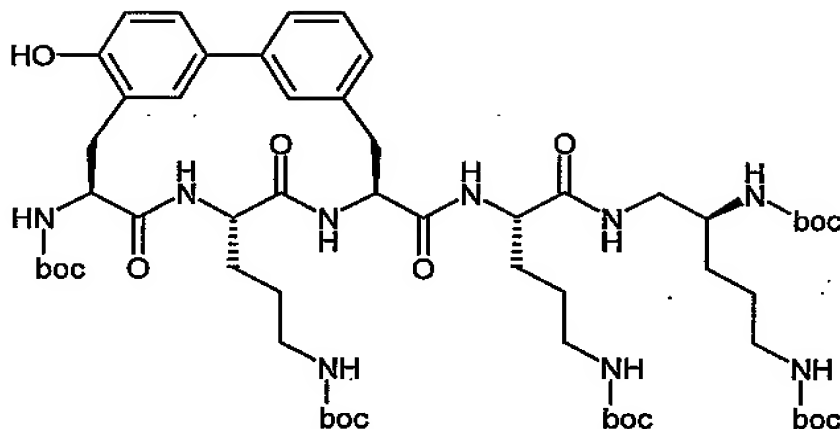
Ausbeute: 215 mg (88% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.70$  min.

MS (ESI):  $m/z = 1011$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 113A

*tert*-Butyl[(4*S*)-5-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-4-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}amino)-5-oxopentyl]carbamate



Es werden 29 mg (0.05 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 44A) und 24 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-4-amino-5-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-5-oxopentyl]carbammat (Beispiel 57A) in 2.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 15 mg (0.08 mmol) EDC und 6 mg (0.05 mmol) HOBt und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert und chromatographisch über Sephadex-LH20 (Laufmittel: Methanol / Essigsäure 0.25%) gereinigt.

10 Ausbeute: 53 mg (54% d. Th.)

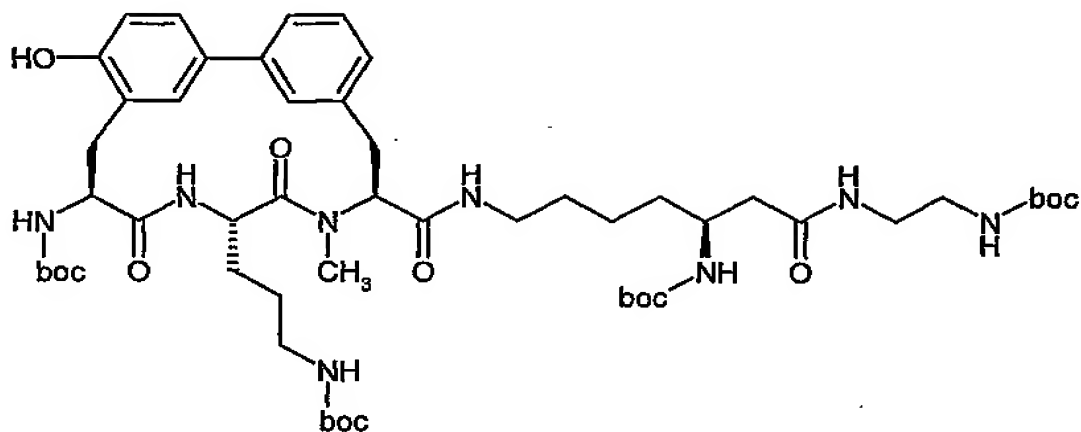
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.68$  min.

MS (ESI):  $m/z = 1154$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### **Beispiel 114A**

15 *tert*-Butyl-(2-({(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-7-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)heptanoyl]-amino)ethyl)carbammat





Es werden 40 mg (0.06 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 46A) und 46 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl{(1*S*)-5-amino-1-[2-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-2-oxoethyl]pentyl}-carbammat (Beispiel 65A) in 2.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 15 mg (0.08 mmol) EDC, 3 mg (0.02 mmol) HOBt und 0.01 ml (0.08 mmol) Triethylamin und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert und via präparativer HPLC gereinigt.

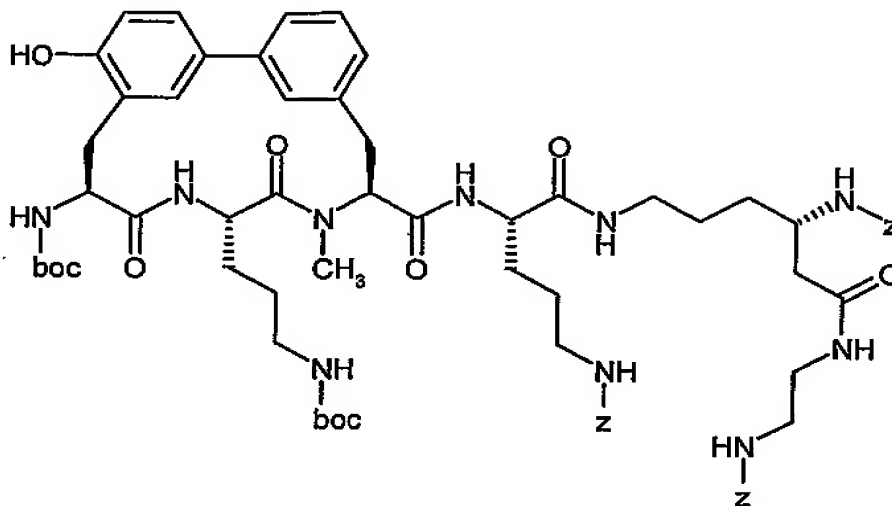
10 Ausbeute: 6 mg (9% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.47$  min.

MS (ESI):  $m/z = 1039$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 115A

15 Benzyl-((1*S*)-4-{[(2*S*)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}amino)-pentanoyl]amino)-1-{2-[(2-[(benzyloxy)carbonyl]amino)ethyl]amino]-2-oxoethyl}butyl)-carbammat



Es werden 65 mg (0.06 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatriacyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 46A) und 120 mg (0.13 mmol) Benzyl-((5*S*,11*S*)-5-amino-11-[[benzyloxy]carbonyl]amino)-6,13,18-trioxo-20-phenyl-19-oxa-7,14,17-triazaicos-1-yl)carbamate Hydrochlorid (Beispiel 63A) in 3.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 25 mg (0.13 mmol) EDC, 4 mg (0.03 mmol) HOBt und 0.02 ml (0.13 mmol) Triethylamin und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert und via präparativer HPLC gereinigt.

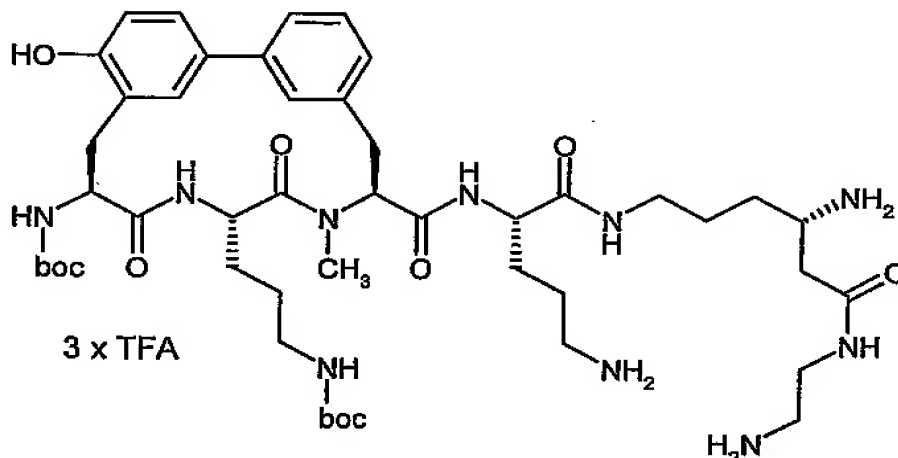
10 Ausbeute: 50 mg (25% d. Th.).

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.92$  min.

MS (ESI):  $m/z = 1341$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### **Beispiel 116A**

15 *tert*-Butyl{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(1*S*)-4-amino-1-[[[(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl]amino)carbonyl]butyl]amino)carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatriacyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate Tris(hydrotrifluoracetat)



49 mg (0.04 mmol) Benzyl-((1*S*)-4-{{[(2*S*)-5-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-  
 10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-  
 5 amino)pentanoyl]amino}-1-{2-[(2-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}ethyl)amino]-2-oxoethyl}butyl)-  
 carbamat (Beispiel 115A) wird in 10 ml Eisessig/Wasser (4:1) gelöst, mit 5 mg Pd/C (10%)  
 versetzt und 12 h bei Normaldruck und Wasserstoffatmosphäre hydriert. Man saugt ab, engt das  
 Reaktionsgemisch im Vakuum ein und reinigt durch präparative HPLC (Kromasil 100 C18, 5 µm  
 250 mm x 20 mm; Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5).

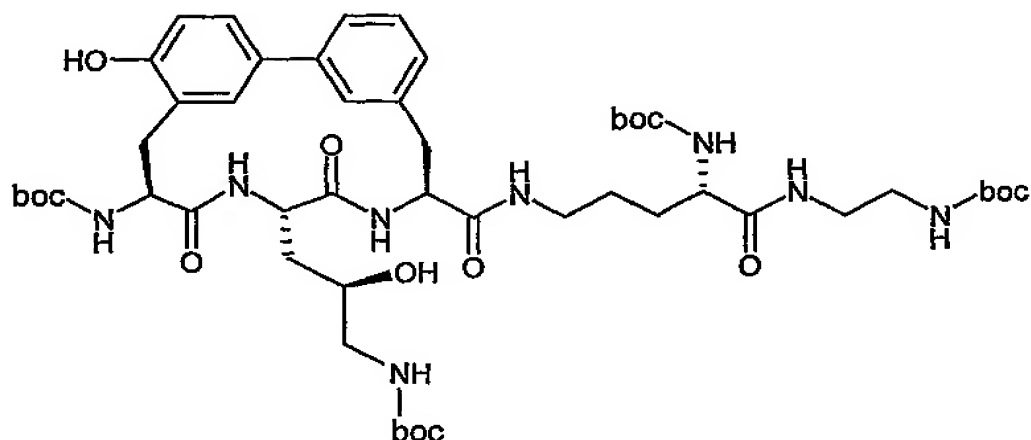
10 Ausbeute: 9 mg (19% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.45 min.

MS (ESI): m/z = 939 (M+H)<sup>+</sup>

#### Beispiel 117A

15 *tert*-Butyl-(2-{{[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)-  
 amino]-11-{(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-  
 diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}amino)pentanoyl]-  
 amino}ethyl)carbamate



Unter Argon werden 50 mg (0.076 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A und 37 mg (0.1 mmol)  $N^2$ -(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid (Beispiel 104A) in 2 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 19 mg (0.1 mmol) EDC  
 5 und 3.1 mg (0.023 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und über präparative HPLC gereinigt.

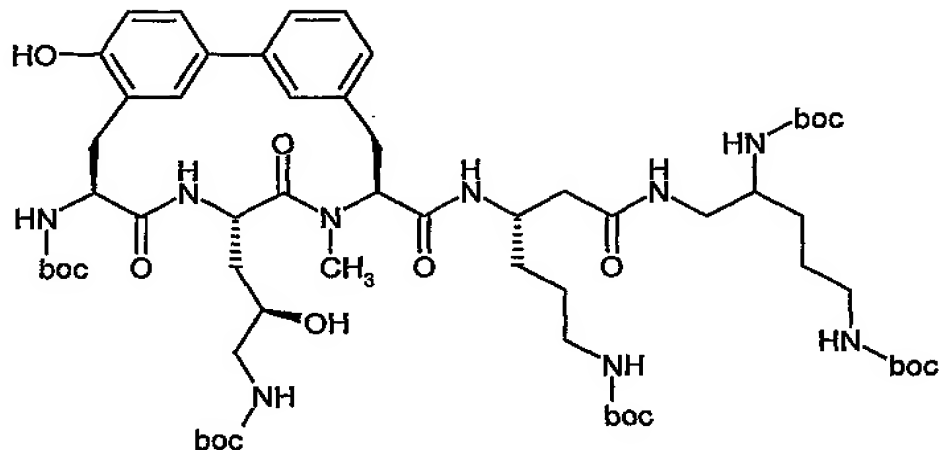
Ausbeute: 6 mg (7% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t$  = 2.49 min.

10 MS (ESI):  $m/z$  = 1013 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 118A

Di-*tert*-butyl-(5-{[(3*S*)-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}amino)hexanoyl]amino}pentan-1,4-diyl)biscarbamat  
 15



Es werden 30.7 mg (0.046 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 45A) und 30 mg  
 5 (0.055 mmol) der Verbindung aus Beispiel 81A in 2.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 11.4 mg (0.06 mmol) EDC und 2 mg (0.015 mmol) HOBt und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert und chromatographisch über Sephadex-LH20 (Laufmittel: Methanol / Essigsäure 0.25%) gereinigt.

Ausbeute: 13 mg (24% d. Th.)

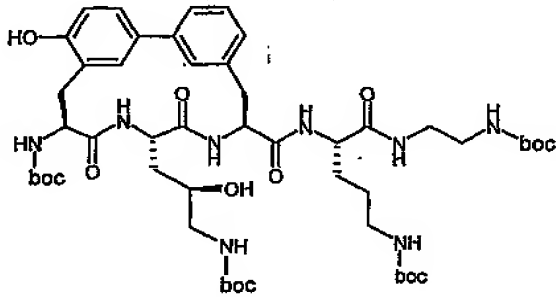
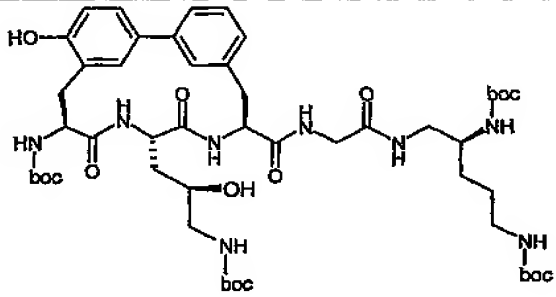
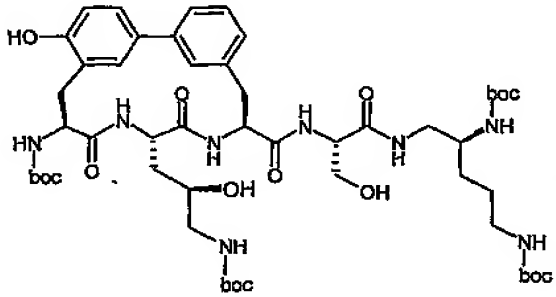
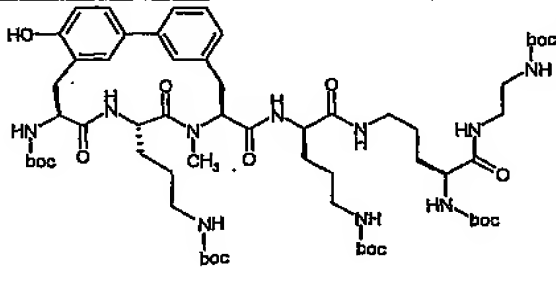
10 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.84$  min.

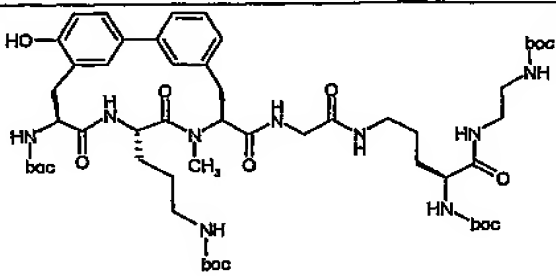
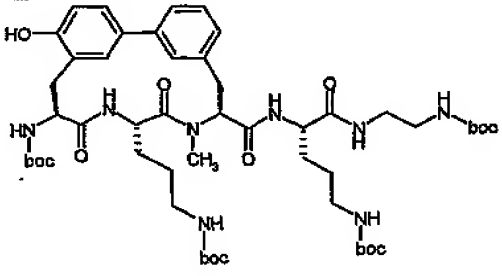
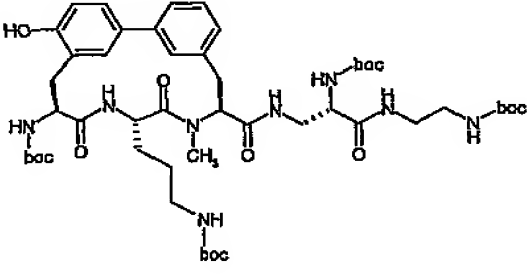
MS (ESI):  $m/z = 1198$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Analog zur Vorschrift des Beispiels 112A wird das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel 119A hergestellt.

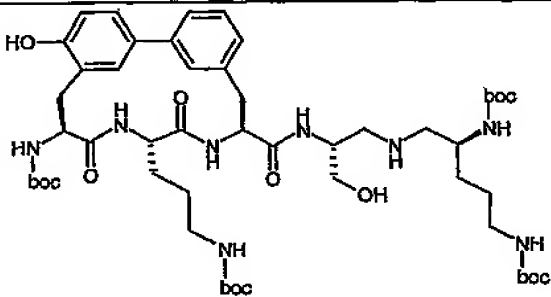
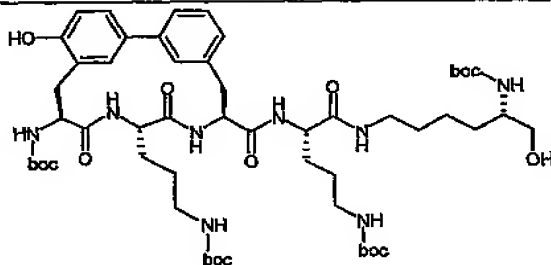
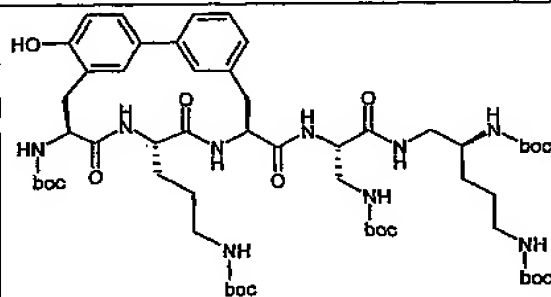
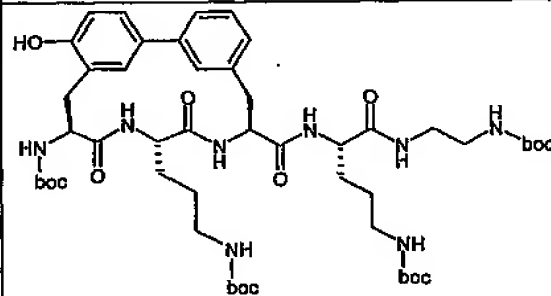
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
119A	108A + 44A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.57$ min. MS (ESI): $m/z = 997$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Analog zur Vorschrift des Beispiels 117A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 120A bis 126A hergestellt.

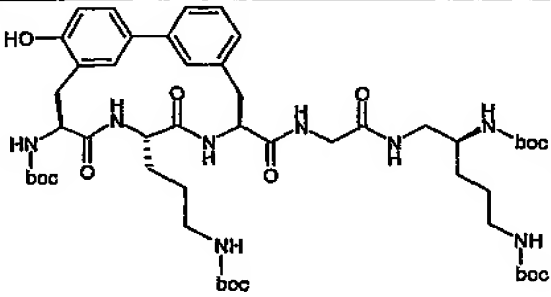
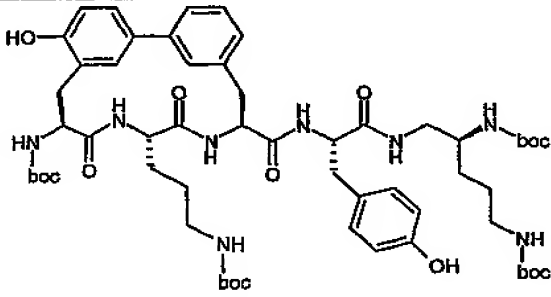
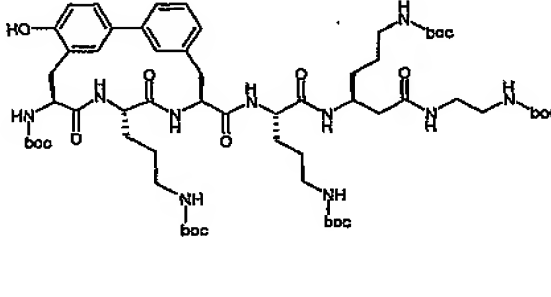
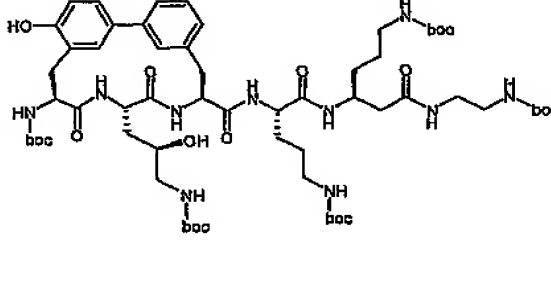
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
120A	49A + 43A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.57$ min.  MS (ESI): $m/z = 1013$ $(M+H)^+$ .
121A	55A + 43A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.5$ min.  MS (ESI): $m/z = 1013$ $(M+H)^+$ .
122A	106A + 43A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.46$ min.  MS (ESI): $m/z = 1043$ $(M+H)^+$ .
123A	85A + 46A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.71$ min.  MS (ESI): $m/z = 1225$ $(M+H)^+$ .

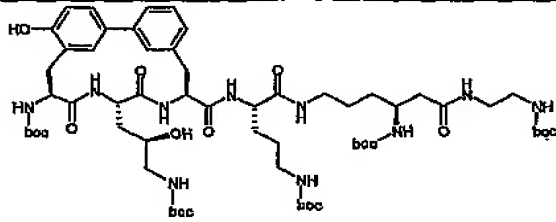
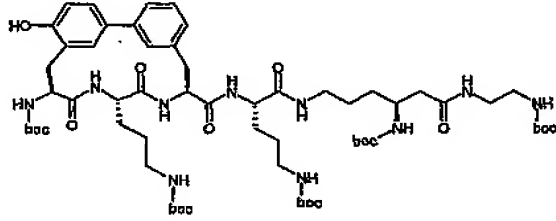
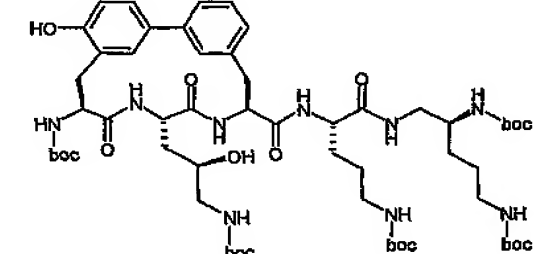
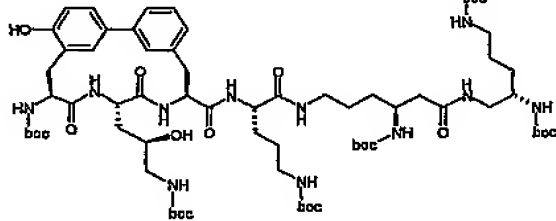
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
124A	89A + 46A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.46$ min.  MS (ESI): $m/z = 1069$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .
125A	49A + 46A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.74$ min.  MS (ESI): $m/z = 1011$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .
126A	87A + 46A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.47$ min.  MS (ESI): $m/z = 983$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .

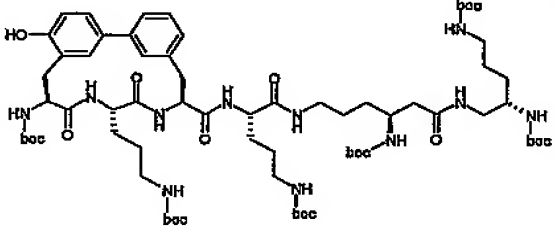
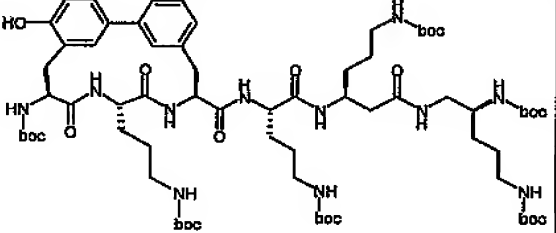
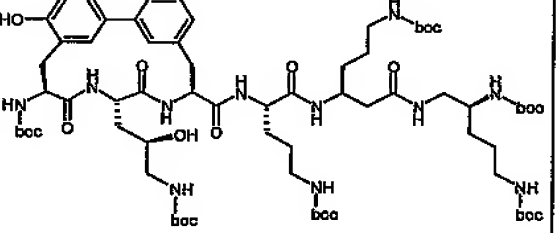
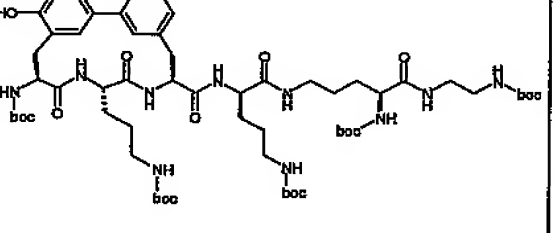
Analog zur Vorschrift des Beispiels 113A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 127A bis 149A hergestellt.

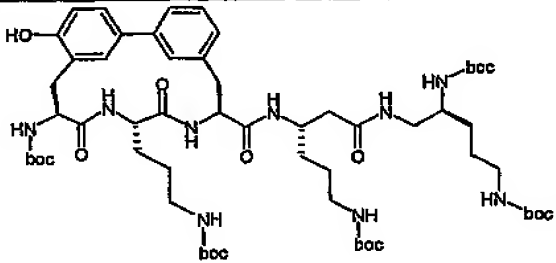
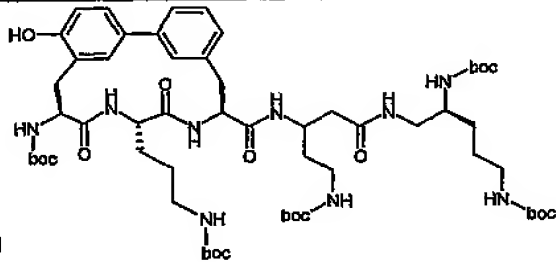
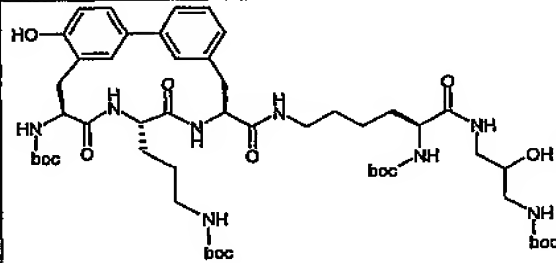
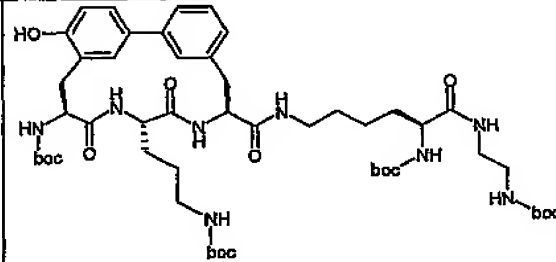
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
127A	59A + 44A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.59$ min.  MS (ESI): $m/z = 1027$ $(M+H)^+$ .
128A	105A + 44A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.65$ min.  MS (ESI): $m/z = 1069$ $(M+H)^+$ .
129A	67A + 44A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.82$ min.  MS (ESI): $m/z = 1126$ $(M+H)^+$ .
130A	49A + 44A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.41$ min.  MS (ESI): $m/z = 997$ $(M+H)^+$ .

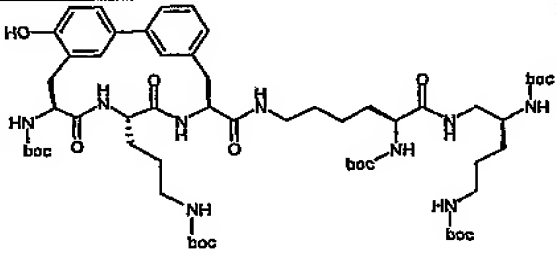
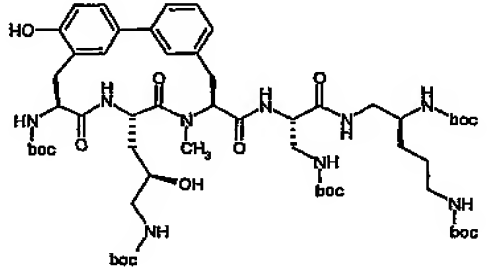
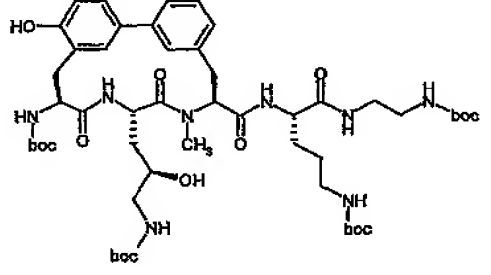


Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
131A	55A + 44A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.56$ min.  MS (ESI): $m/z = 997$ $(M+H)^+$ .
132A	107A + 44A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.67$ min.  MS (ESI): $m/z = 1103$ $(M+H)^+$ .
133A	71A + 44A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.56$ min.  MS (ESI): $m/z = 1225$ $(M+H)^+$ .
134A	71A + 43A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.64$ min.  MS (ESI): $m/z = 1241$ $(M+H)^+$ .

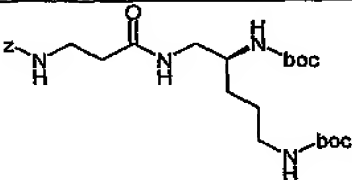
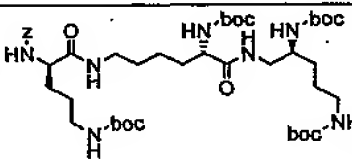
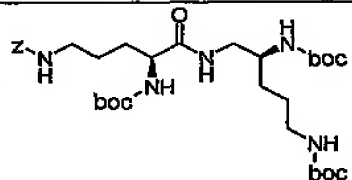
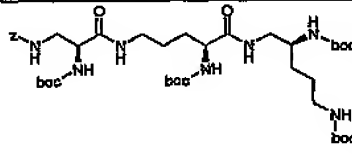
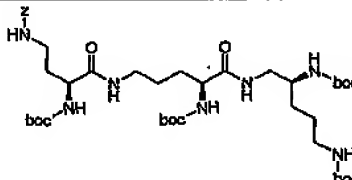
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
135A	75A + 43A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.47$ min.  MS (ESI): $m/z = 1241$ (M+H) <sup>+</sup> .
136A	75A + 44A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.52$ min.  MS (ESI): $m/z = 1225$ (M+H) <sup>+</sup> .
137A	57A + 43A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.87$ min.  MS (ESI): $m/z = 1170$ (M+H) <sup>+</sup> .
138A	79A + 43A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.92$ min.  MS (ESI): $m/z = 1398$ (M+H) <sup>+</sup> .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
139A	79A + 44A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.74$ min.  MS (ESI): $m/z = 1382$ $(M+H)^+$ .
140A	83A + 44A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.95$ min.  MS (ESI): $m/z = 1382$ $(M+H)^+$ .
141A	83A + 43A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.72$ min.  MS (ESI): $m/z = 1398$ $(M+H)^+$ .
142A	85A + 44A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.66$ min.  MS (ESI): $m/z = 1211$ $(M+H)^+$ .

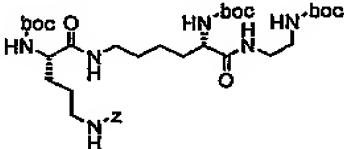
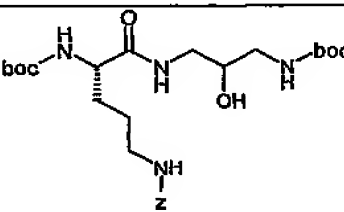
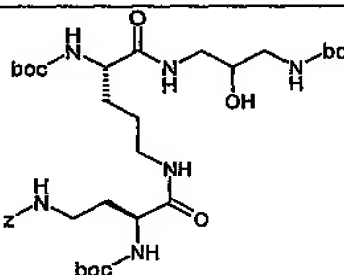
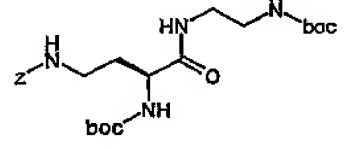
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
143A	81A + 44A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.82$ min.  MS (ESI): $m/z = 1168$ $(M+H)^+$ .
144A	91A + 44A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.65$ min.  MS (ESI): $m/z = 1154$ $(M+H)^+$ .
145A	109A + 44A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.3$ min.  MS (ESI): $m/z = 1041$ $(M+H)^+$ .
146A	110A + 44A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.38$ min.  MS (ESI): $m/z = 1011$ $(M+H)^+$ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
147A	111A + 44A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.62$ min. MS (ESI): $m/z = 1168$ $(M+H)^+$ .
148A	67A + 45A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.88$ min. MS (ESI): $m/z = 1156$ $(M+H)^+$ .
149A	49A + 45A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.64$ min. MS (ESI): $m/z = 1027$ $(M+H)^+$ .

Analog zur Vorschrift des Beispiels 48A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 150A bis 187A aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

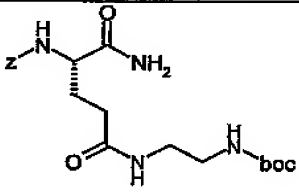
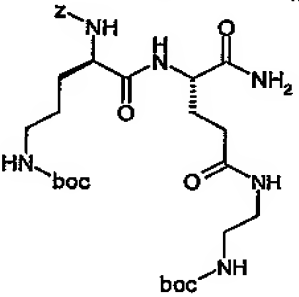
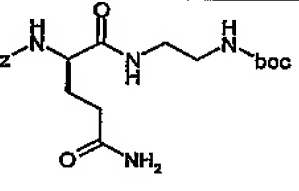
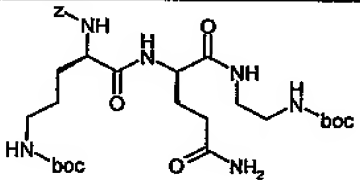
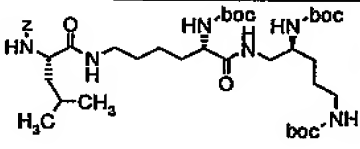
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
150A		<i>N</i> -[(Benzyloxy)- carbonyl]-beta-alanin  und Bsp. 53A	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.19 min.  MS (ESI): $m/z$ = 523 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
151A		<i>N</i> <sup>2</sup> -[(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>N</i> <sup>5</sup> -( <i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>D</i> - ornithin  und Bsp. 111A	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.62 min.  MS (ESI): $m/z$ = 894 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
152A		<i>N</i> <sup>5</sup> -[(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>N</i> <sup>2</sup> -( <i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>L</i> - ornithin  und Bsp. 53A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.68 min.  MS (ESI): $m/z$ = 666 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
153A		3-[[[(Benzyloxy)- carbonyl]amino]- <i>N</i> - ( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -alanin  und Bsp. 190A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.76 min.  MS (ESI): $m/z$ = 852 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
154A		(2 <i>S</i> )-4-[[[(Benzyloxy)- carbonyl]amino]-2- [( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- amino]butansäure  und Bsp. 190A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.75 min.  MS (ESI): $m/z$ = 866 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
155A		3-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino}-5-[[tert-butoxycarbonyl]-amino]pentansäure und Bsp. 190A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.85 min.  MS (ESI): $m/z$ = 880 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
156A		N-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]glycin und Bsp. 111A	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.32 min.  MS (ESI): $m/z$ = 737 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
157A		N <sup>2</sup> - [[[(Benzyloxy)carbonyl]- N <sup>5</sup> -[[bis(tert-butoxy- carbonyl)amino]- (imino)methyl]-L- ornithin  und <i>tert</i> -Butyl-(3- amino-2-hydroxy- propyl)-carbammat	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.58 min.  MS (ESI): $m/z$ = 681 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
158A		N-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]-L-leucin und Bsp. 53A	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.53 min.  MS (ESI): $m/z$ = 565 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
159A		N-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]glycin und Bsp. 190A	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.45 min.  MS (ESI): $m/z$ = 723 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
160A		$N^5$ -[(Benzyloxy)-carbonyl]- $N^2$ -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -ornithin  und Bsp. 110A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.53 min.  MS (ESI): $m/z$ = 737 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
161A		$N^5$ -[(Benzyloxy)-carbonyl]- $N^2$ -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -ornithin  und <i>tert</i> -Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)-carbammat	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.27 min.  MS (ESI): $m/z$ = 539 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
162A		(2 <i>S</i> )-4-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino}-2-[( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]butansäure  und Bsp. 199A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.39 min.  MS (ESI): $m/z$ = 739 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
163A		(2 <i>S</i> )-4-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino}-2-[( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]butansäure  und <i>tert</i> -Butyl-(2-aminoethyl)carbammat	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.35 min.  MS (ESI): $m/z$ = 495 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>



Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
164A		<i>N</i> <sup>5</sup> -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> <sup>2</sup> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -ornithin und Bsp. 201A	LC-MS (Methode 2): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.30 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 709 (M+H) <sup>+</sup>
165A		<i>N</i> -[(Benzyloxy)-carbonyl]- $\beta$ -alanin und Bsp. 190A	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.60 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 737 (M+H) <sup>+</sup>
166A		3-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino}- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -alanin und Bsp. 104A	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.47 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 695 (M+H) <sup>+</sup>
167A		3-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino}- <i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -alanin und Bsp. 199A	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.39 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 725 (M+H) <sup>+</sup>
168A		<i>N</i> <sup>5</sup> -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> <sup>2</sup> -( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -ornithin und Bsp. 199A	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.40 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 753 (M+H) <sup>+</sup>

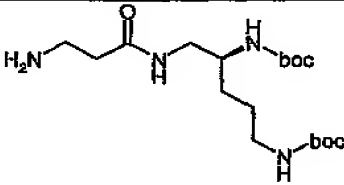
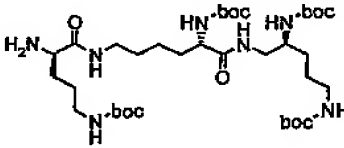
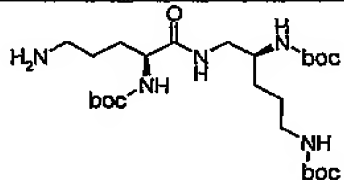
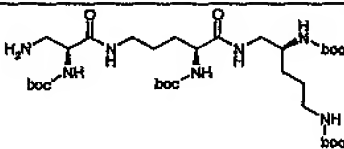
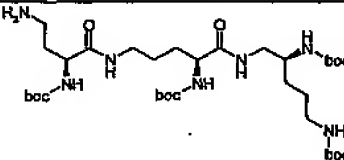
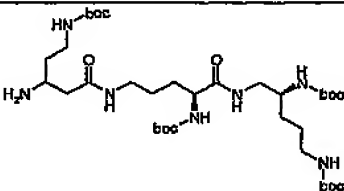
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
169A		<i>N</i> <sup>2</sup> -[(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>L</i> -alpha- glutamin  und tert-Butyl-(2- aminoethyl)carbamate	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.93 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 423 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>
170A		<i>N</i> <sup>2</sup> -[(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>N</i> <sup>5</sup> -(tert- butoxycarbonyl)- <i>D</i> - ornithin  und Bsp. 207A	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.26 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 637 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>
171A		<i>N</i> <sup>2</sup> -[(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>D</i> -glutamin  und tert-Butyl-(2- aminoethyl)carbamate	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.94 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 423 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>
172A		<i>N</i> <sup>2</sup> -[(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>N</i> <sup>5</sup> -(tert- butoxycarbonyl)- <i>D</i> - ornithin  und Bsp. 209A	LC-MS (Methode 3): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.25 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 637 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>
173A		<i>N</i> -[(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>L</i> -leucin  und Bsp. 111A	LC-MS (Methode 2): <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.82 min.  MS (ESI): <i>m/z</i> = 793 ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
174A		(2S)-4-{{{(Benzyloxy)- carbonyl}amino}-2- [[ <i>(tert</i> -butoxycarbonyl) amino]butansäure  und Bsp. 109A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.44 min.  MS (ESI): $m/z$ = 753 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
175A		(2S)-4-{{{(Benzyloxy)- carbonyl}amino}-2- [[ <i>(tert</i> -butoxycarbonyl) amino]butansäure  und Bsp. 110A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.52 min.  MS (ESI): $m/z$ = 723 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
176A		(2S)-{{{(Benzyloxy)- carbonyl}amino}- (phenyl)essigsäure  und Bsp. 53A	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.50 min.  MS (ESI): $m/z$ = 585 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
177A		$N^2,N^5$ -Bis-[[ <i>(benzyloxy)</i> - carbonyl]- <i>L</i> -ornithin  und <i>tert</i> -Butyl-(3- amino-2-hydroxy- propyl)-carbammat	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.15 min.  MS (ESI): $m/z$ = 573 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
178A		$N^2$ -[[ <i>(Benzyloxy)</i> - carbonyl]- $N^5$ -( <i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>D</i> - ornithin  und Bsp. 190A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.88 min.  MS (ESI): $m/z$ = 880 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

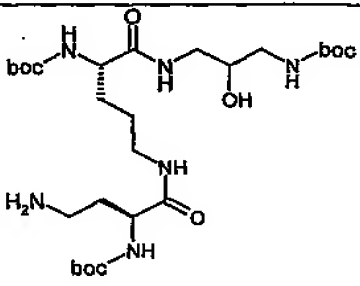
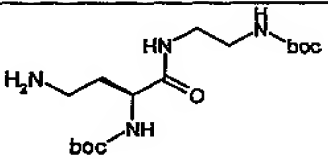
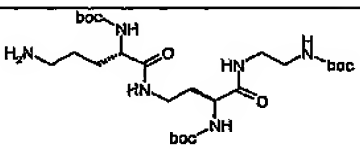
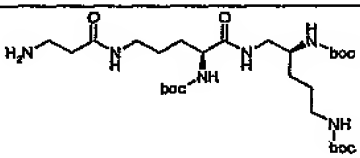
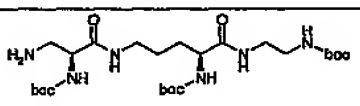
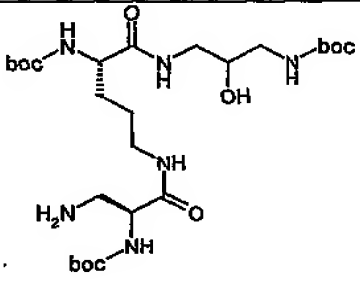
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
179A		<i>N</i> -[(Benzyloxy)- carbonyl]-beta-alanin  und Bsp. 111A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.52 min.  MS (ESI): $m/z$ = 751 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
180A		<i>N</i> <sup>2</sup> -[(Benzyloxy)- carbonyl]- <i>N</i> <sup>2</sup> -(tert- butoxycarbonyl)- <i>L</i> - ornithin  und Bsp. 190A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.76 min.  MS (ESI): $m/z$ = 880 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
181A		3-[[[(Benzyloxy)- carbonyl]amino]- <i>N</i> - (tert-butoxycarbonyl)- <i>L</i> -alanin  und Bsp. 110A	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.46 min.  MS (ESI): $m/z$ = 709 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
182A		3-[[[(Benzyloxy)- carbonyl]amino]- <i>N</i> - (tert-butoxycarbonyl)- <i>L</i> -alanin  und Bsp. 201A	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.31 min.  MS (ESI): $m/z$ = 681 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
183A		3-[[[(Benzyloxy)- carbonyl]amino]- <i>N</i> - (tert-butoxycarbonyl)- <i>L</i> -alanin  und Bsp. 109A	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.38 min.  MS (ESI): $m/z$ = 739 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
184A		(2S)-4-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino]-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butansäure und Bsp. 201A	LC-MS (Methode 2): $R_t$ = 2.29 min.  MS (ESI): $m/z$ = 695 (M+H) <sup>+</sup>
185A		(2S)-4-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino]-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]butansäure und <i>tert</i> -Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)-carbammat	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.38 min.  MS (ESI): $m/z$ = 525 (M+H) <sup>+</sup>
186A		3-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino]-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin und Bsp. 223A	LC-MS (Methode 1): $R_t$ = 2.36 min.  MS (ESI): $m/z$ = 711 (M+H) <sup>+</sup>
187A		$N^5$ -[(Benzyloxy)-carbonyl]- $N^2$ -(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithin und Bsp. 109A	LC-MS (Methode 3): $R_t$ = 2.44 min.  MS (ESI): $m/z$ = 767 (M+H) <sup>+</sup>

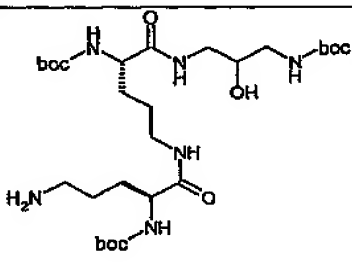
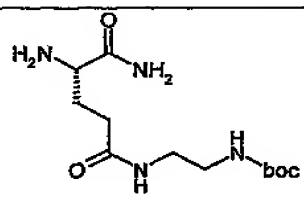
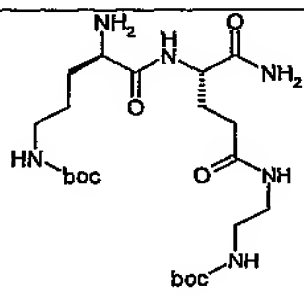
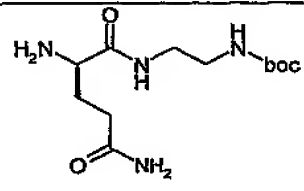
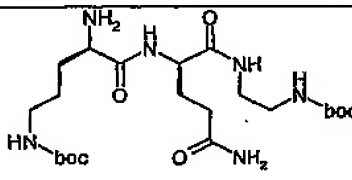
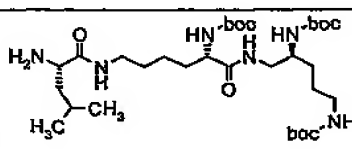
Analog zur Vorschrift des Beispiels 49A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 188A bis 224A aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

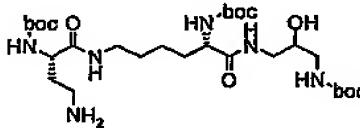
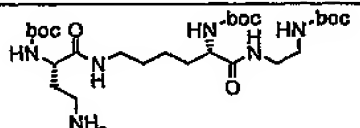
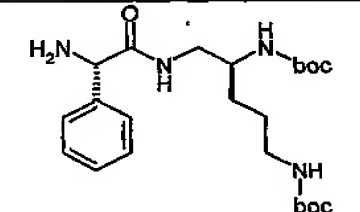
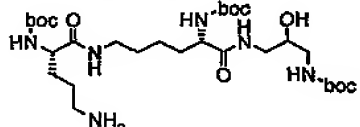
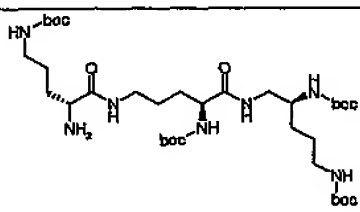
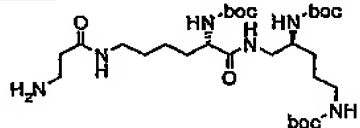
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
188A		Bsp. 150A	MS (ESI): $m/z = 389$ (M+H) <sup>+</sup>
189A		Bsp. 151A	MS (ESI): $m/z = 750$ (M+H) <sup>+</sup>
190A		Bsp. 152A	MS (ESI): $m/z = 532$ (M+H) <sup>+</sup>
191A		Bsp. 153A	MS (ESI): $m/z = 718$ (M+H) <sup>+</sup>
192A		Bsp. 154A	MS (ESI): $m/z = 732$ (M+H) <sup>+</sup>
193A		Bsp. 155A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.78$ min.  MS (ESI): $m/z = 746$ (M+H) <sup>+</sup>

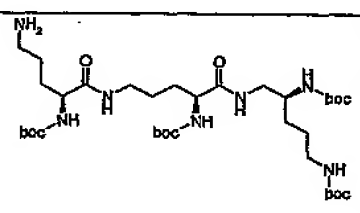
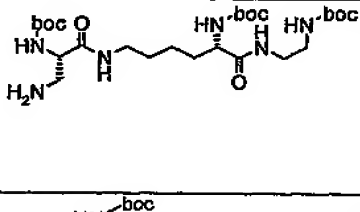
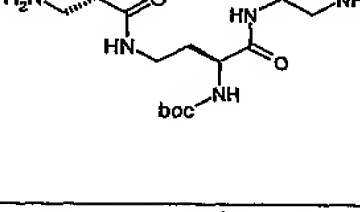
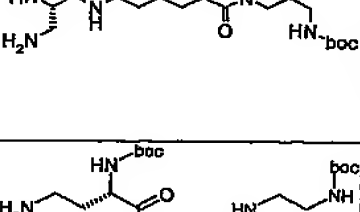
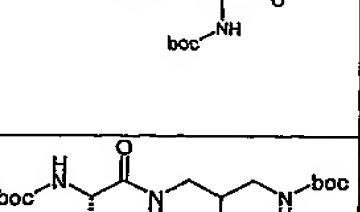
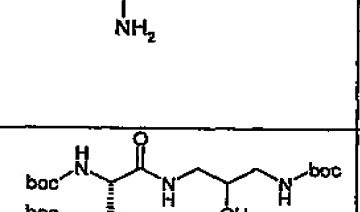
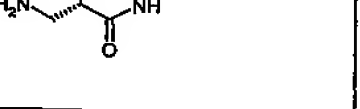
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
194A		Bsp. 156A	MS (ESI): $m/z = 603$ (M+H) <sup>+</sup>
195A		Bsp. 157A	MS (ESI): $m/z = 547$ (M+H) <sup>+</sup>
196A		Bsp. 158A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.37$ min.  MS (ESI): $m/z = 431$ (M+H) <sup>+</sup>
197A		Bsp. 159A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.66$ min.  MS (ESI): $m/z = 589$ (M+H) <sup>+</sup>
198A		Bsp. 160A	MS (ESI): $m/z = 603$ (M+H) <sup>+</sup>
199A		Bsp. 161A	MS (ESI): $m/z = 405$ (M+H) <sup>+</sup>

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
200A		Bsp. 162A	MS (ESI): $m/z = 605$ (M+H) <sup>+</sup>
201A		Bsp. 163A	MS (ESI): $m/z = 361$ (M+H) <sup>+</sup>
202A		Bsp. 164A	MS (ESI): $m/z = 575$ (M+H) <sup>+</sup>
203A		Bsp. 165A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.56$ min.  MS (ESI): $m/z = 603$ (M+H) <sup>+</sup>
204A		Bsp. 166A	MS (ESI): $m/z = 561$ (M+H) <sup>+</sup>
205A		Bsp. 167A	MS (ESI): $m/z = 591$ (M+H) <sup>+</sup>



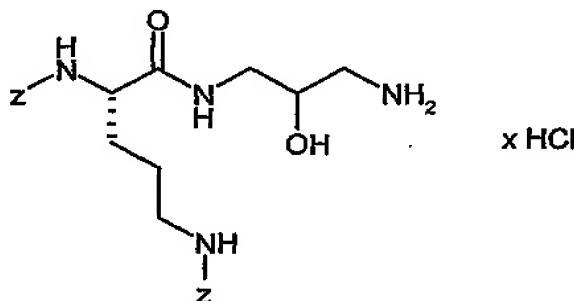
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
206A		Bsp. 168A	MS (ESI): $m/z = 619$ (M+H) <sup>+</sup>
207A		Bsp. 169A	LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.23$ min.  MS (ESI): $m/z = 289$ (M+H) <sup>+</sup>
208A		Bsp. 170A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.11$ min.  MS (ESI): $m/z = 503$ (M+H) <sup>+</sup>
209A		Bsp. 171A	LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.20$ min.  MS (ESI): $m/z = 289$ (M+H) <sup>+</sup>
210A		Bsp. 172A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.10$ min.  MS (ESI): $m/z = 503$ (M+H) <sup>+</sup>
211A		Bsp. 173A	MS (ESI): $m/z = 659$ (M+H) <sup>+</sup>

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
212A		Bsp. 174A	MS (ESI): $m/z = 619$ (M+H) <sup>+</sup>
213A		Bsp. 175A	MS (ESI): $m/z = 589$ (M+H) <sup>+</sup>
214A		Bsp. 176A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.33$ min.  MS (ESI): $m/z = 451$ (M+H) <sup>+</sup>
215A		Bsp. 187A	MS (ESI): $m/z = 633$ (M+H) <sup>+</sup>
216A		Bsp. 178A	LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.79$ min.  MS (ESI): $m/z = 746$ (M+H) <sup>+</sup>
217A		Bsp. 179A	MS (ESI): $m/z = 617$ (M+H) <sup>+</sup>

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
218A		Bsp. 180A	MS (ESI): $m/z = 746$ (M+H) <sup>+</sup>
219A		Bsp. 181A	MS (ESI): $m/z = 575$ (M+H) <sup>+</sup>
220A		Bsp. 182A	MS (ESI): $m/z = 547$ (M+H) <sup>+</sup>
221A		Bsp. 183A	MS (ESI): $m/z = 605$ (M+H) <sup>+</sup>
222A		Bsp. 184A	MS (ESI): $m/z = 561$ (M+H) <sup>+</sup>
223A		Bsp. 185A	MS (ESI): $m/z = 391$ (M+H) <sup>+</sup>
224A		Bsp. 186A	MS (ESI): $m/z = 577$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 225A**

Benzyl-((4*S*)-5-[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]-4-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5-oxopentyl]carbamate Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 0.263 g (0.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 187A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 6.8 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 2 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

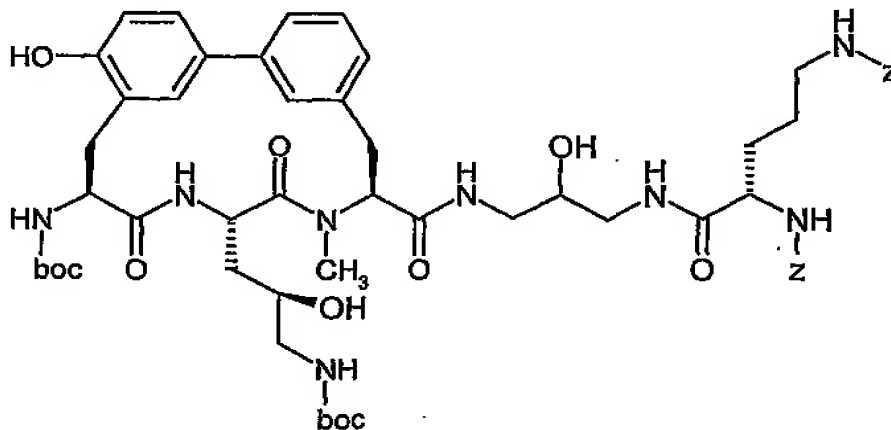
Ausbeute: 0.205 g (88% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.47$  min.

MS (EI):  $m/z = 473$  ( $M-HCl+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 226A**

- 15 Benzyl-[(1*S*)-4-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-1-({[3-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-11-({(2*R*)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino)carbonyl]butyl]carbamate



Es werden 25 mg (0.037 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A in 1.0 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 21 mg (0.041 mmol) PyBOP und 15 mg (0.11 mmol) Diisopropylamin. Nach 30 min werden 24.7 mg (0.048 mmol) der Verbindung aus Beispiel 225A hinzugegeben und die Mischung wird 12 h bei Raumtemperatur geführt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum einrotiert und chromatographisch über Sephadex-LH20 (Laufmittel: Methanol / Essigsäure 0.25%) gereinigt.

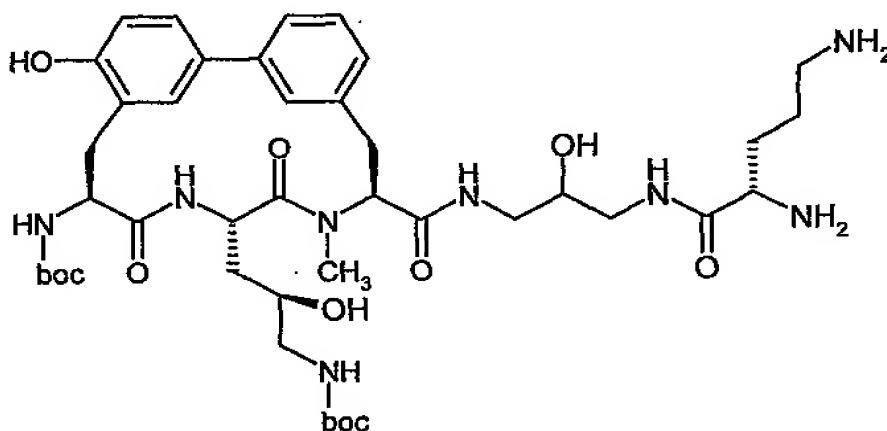
Ausbeute: 12.7 mg (30% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.61$  min.

MS (ESI):  $m/z = 1125$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### 10 Beispiel 227A

tert-Butyl-{(2R)-3-[(8S,11S,14S)-14-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-17-hydroxy-8-({[2-hydroxy-3-(L-ornithylamino)propyl]amino}carbonyl)-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropyl} carbamat



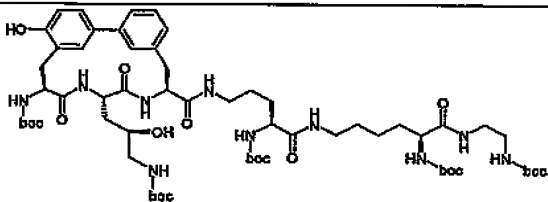
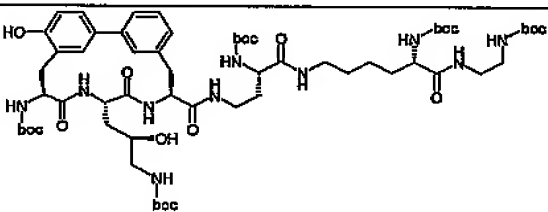
15 12.7 mg (0.011 mmol) der Verbindung aus Beispiel 226A werden in 5 ml Ethanol gelöst, mit 5 mg Pd/C (10%ig) versetzt und 12 h bei Normaldruck und Wasserstoffatmosphäre hydriert. Man saugt ab, engt das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und verwendet das Rohprodukt ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt.

Ausbeute: 11 mg (95% d. Th.)

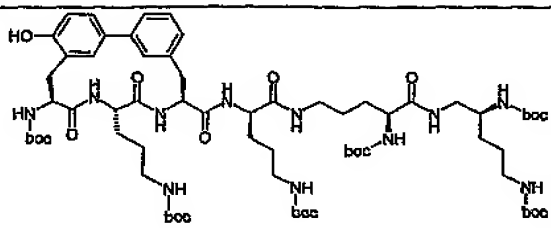
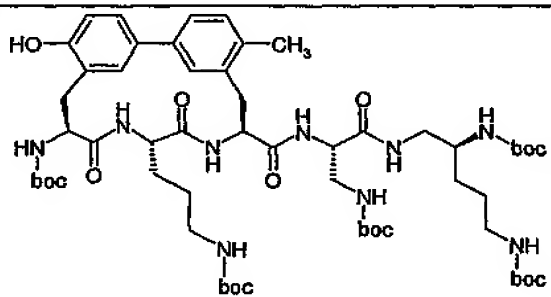
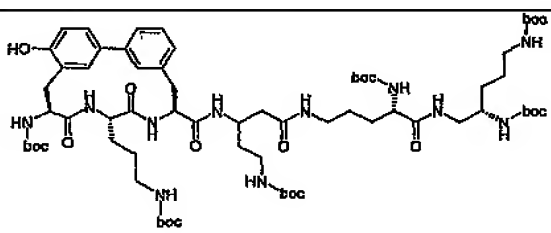
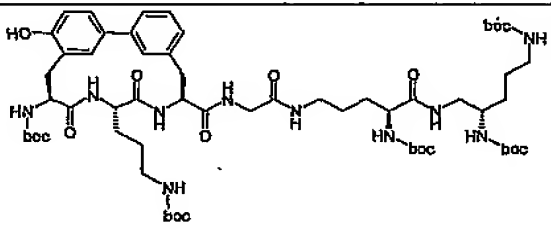
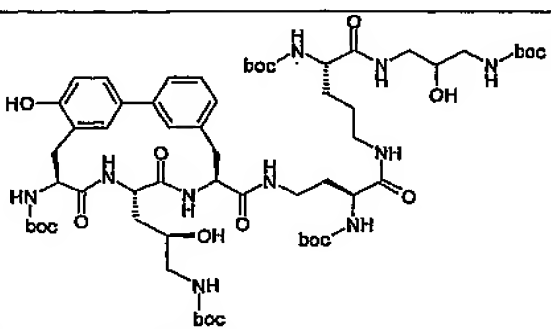
20 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.26$  min.

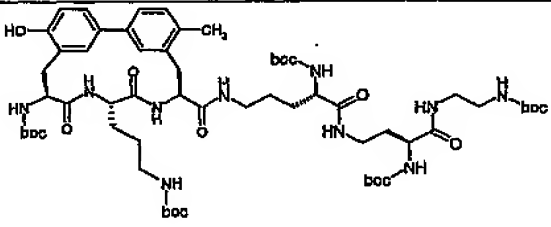
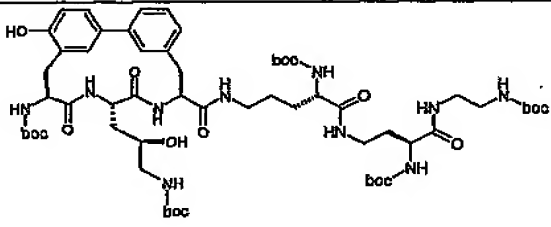
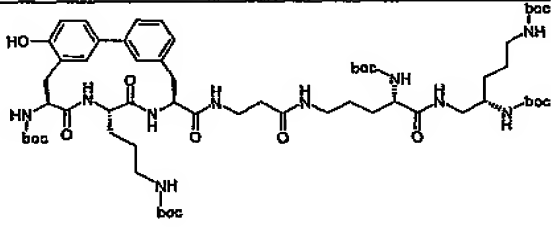
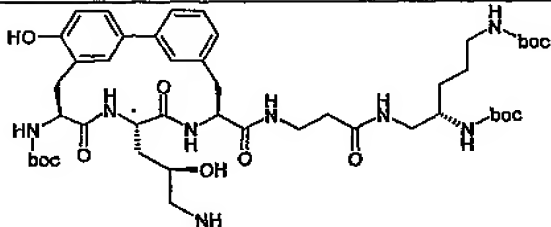
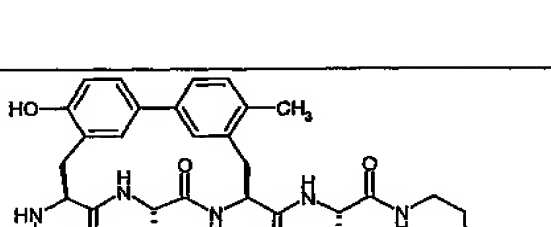
MS (ESI):  $m/z = 857$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Analog zur Vorschrift des Beispiels 112A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 228A und 229A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
228A	43A + 198A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.41$ min.  MS (ESI): $m/z = 1241$ $(M+H)^+$ .
229A	43A + 213A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.41$ min.  MS (ESI): $m/z = 1227$ $(M+H)^+$ .

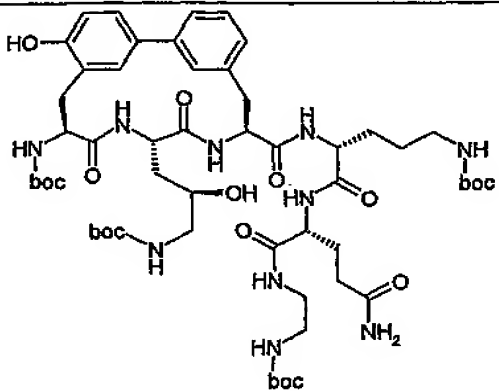
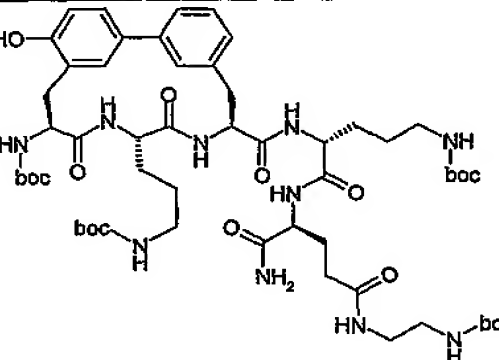
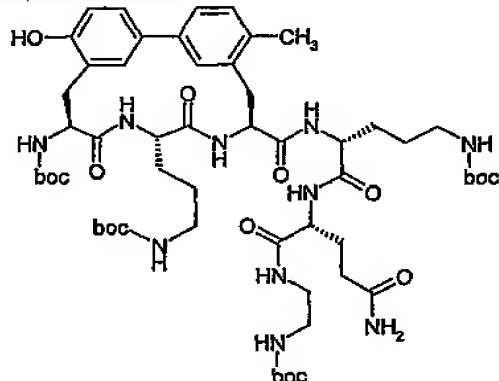
Analog zur Vorschrift des Beispiels 117A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 230A bis 254A hergestellt.

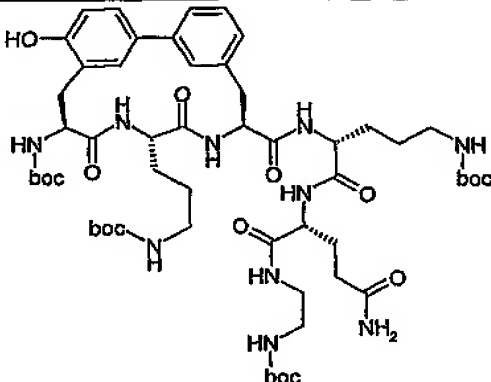
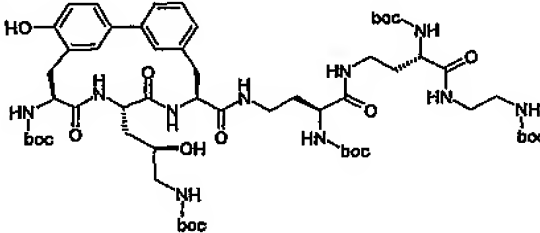
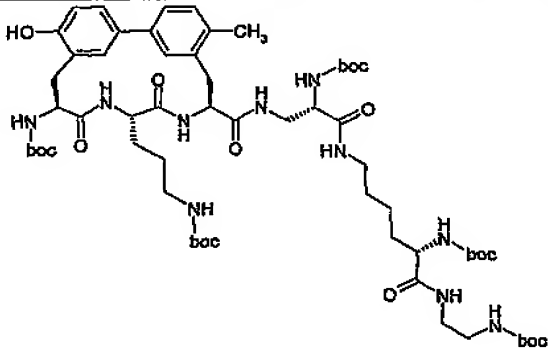
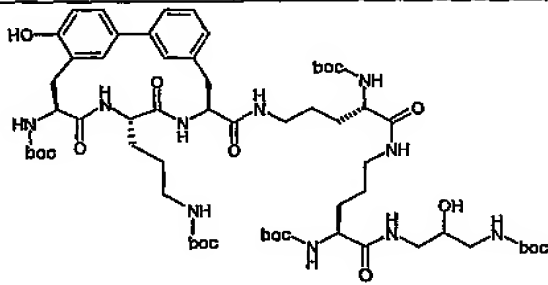
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
230A	44A + 216A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.76$ min.  MS (ESI): $m/z = 1368$ (M+H) <sup>+</sup> .
231A	47A + 67A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.71$ min.  MS (ESI): $m/z = 1140$ (M+H) <sup>+</sup> .
232A	44A + 193A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.72$ min.  MS (ESI): $m/z = 1368$ (M+H) <sup>+</sup> .
233A	44A + 197A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.51$ min.  MS (ESI): $m/z = 1211$ (M+H) <sup>+</sup> .
234A	43A + 200A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.61$ min.  MS (ESI): $m/z = 1243$ (M+H) <sup>+</sup> .

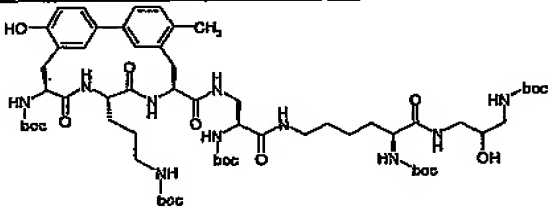
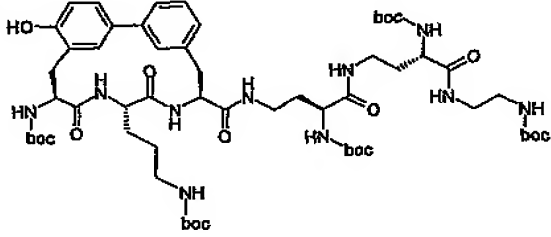
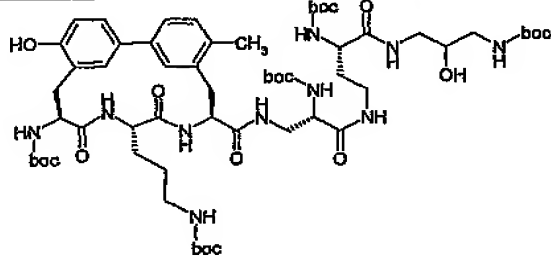
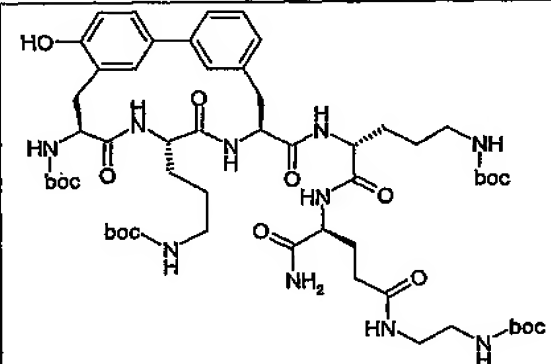
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
235A	47A + 202A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.65$ min. MS (ESI): $m/z = 1211$ $(M+H)^+$ .
236A	43A + 202A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.39$ min. MS (ESI): $m/z = 1213$ $(M+H)^+$ .
237A	44A + 203A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.51$ min. MS (ESI): $m/z = 1225$ $(M+H)^+$ .
238A	43A + 188A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.33$ min. MS (ESI): $m/z = 1027$ $(M+H)^+$ .
239A	47A + 105A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.63$ min. MS (ESI): $m/z = 1083$ $(M+H)^+$ .



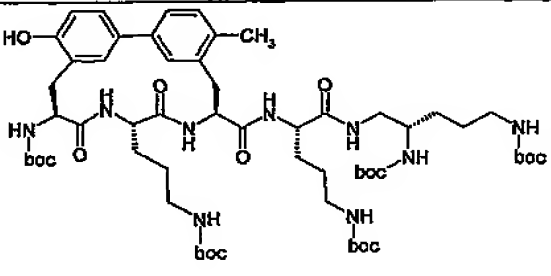
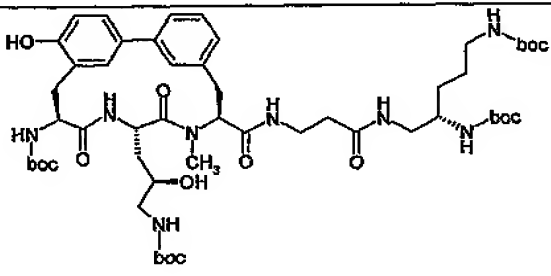
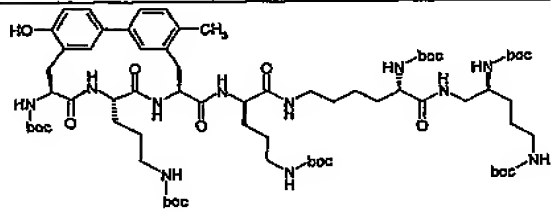
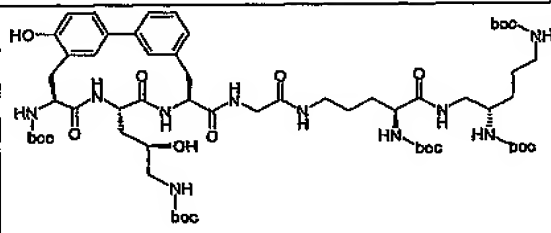
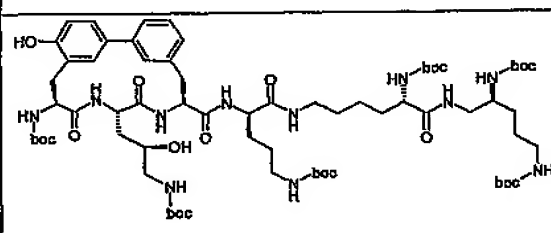
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
240A	43A + 205A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.64$ min.  MS (ESI): $m/z = 1229$ $(M+H)^+$ .
241A	43A + 206A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.56$ min.  MS (ESI): $m/z = 1257$ $(M+H)^+$ .
242A	44A + 200A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.67$ min.  MS (ESI): $m/z = 1227$ $(M+H)^+$ .
243A	43A + 208A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.42$ min.  MS (ESI): $m/z = 1141$ $(M+H)^+$ .

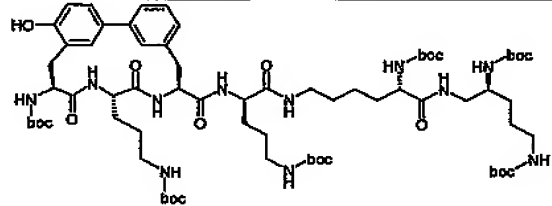
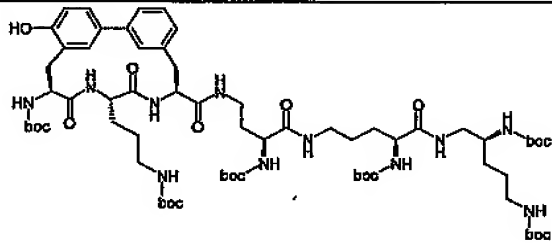
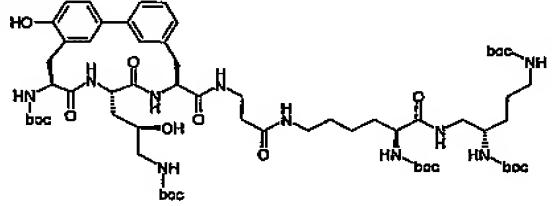
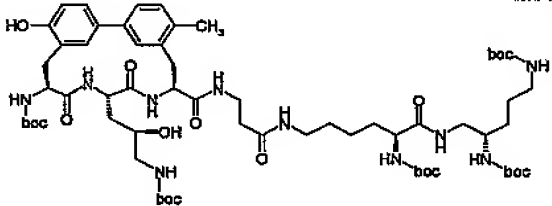
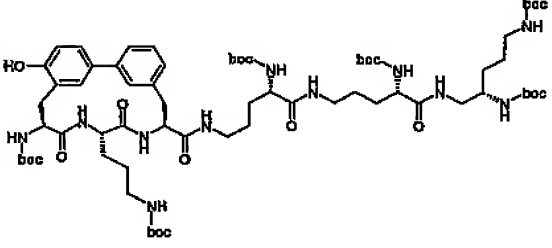
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
244A	43A + 210A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.42$ min.  MS (ESI): $m/z = 1141$ $(M+H)^+$ .
245A	47A + 208A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.51$ min.  MS (ESI): $m/z = 1139$ $(M+H)^+$ .
246A	47A + 210A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.51$ min.  MS (ESI): $m/z = 1139$ $(M+H)^+$ .

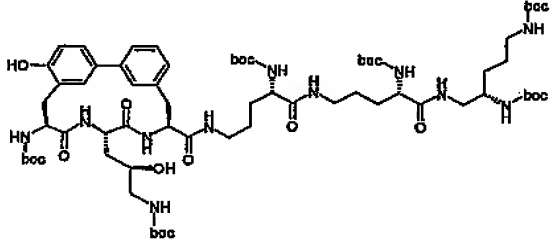
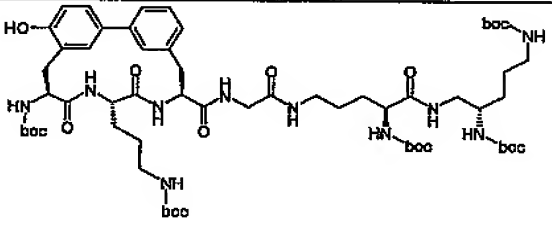
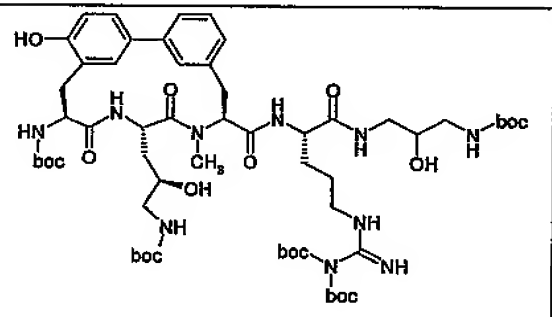
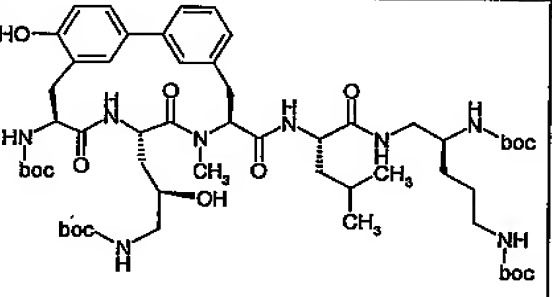
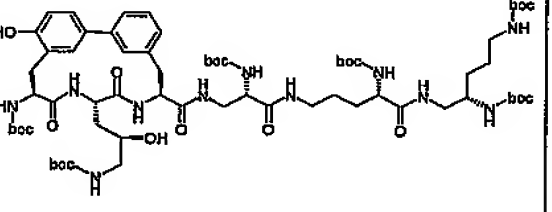
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
247A	44A + 210A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.46$ min.  MS (ESI): $m/z = 1125$ $(M+H)^+$ .
248A	43A + 222A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.63$ min.  MS (ESI): $m/z = 1199$ $(M+H)^+$ .
249A	47A + 206A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.72$ min.  MS (ESI): $m/z = 1211$ $(M+H)^+$ .
250A	44A + 206A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.65$ min.  MS (ESI): $m/z = 1241$ $(M+H)^+$ .

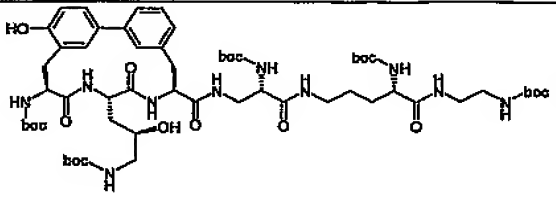
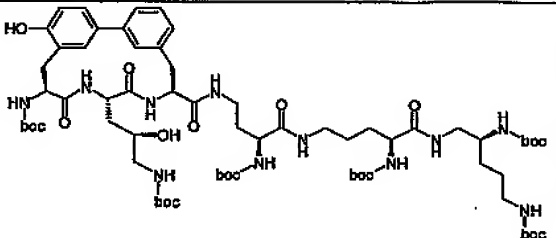
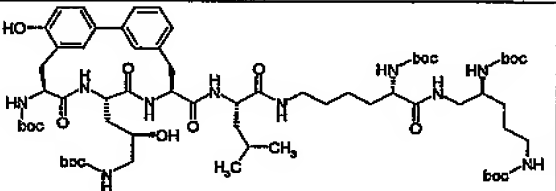
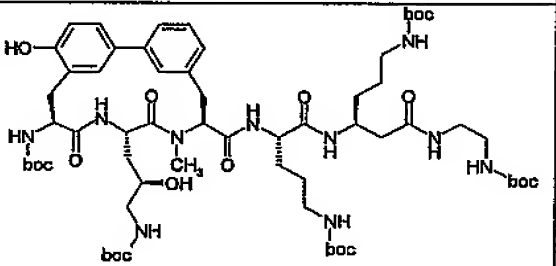
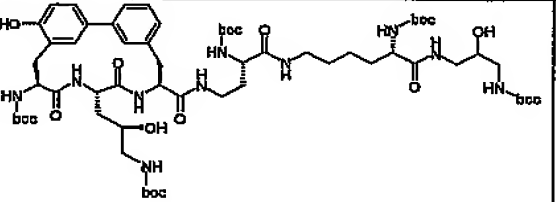
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
251A	47A + 221A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.61$ min.  MS (ESI): $m/z = 1241$ $(M+H)^+$ .
252A	44A + 222A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.71$ min.  MS (ESI): $m/z = 1183$ $(M+H)^+$ .
253A	47A + 224A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.60$ min.  MS (ESI): $m/z = 1199$ $(M+H)^+$ .
254A	44A + 208A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.45$ min.  MS (ESI): $m/z = 1125$ $(M+H)^+$ .

Analog zur Vorschrift des Beispiels 113A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 255A bis 281A hergestellt.

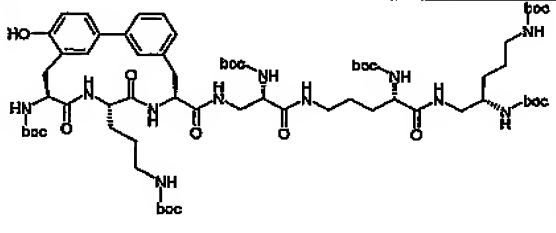
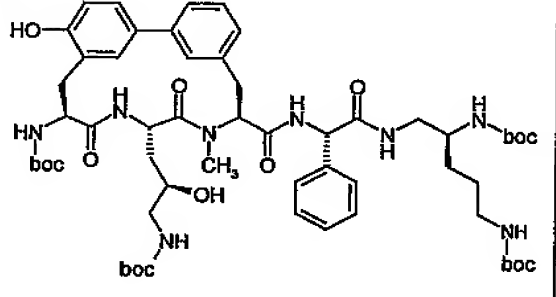
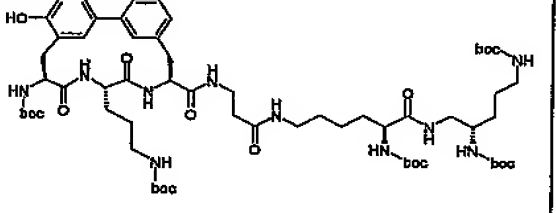
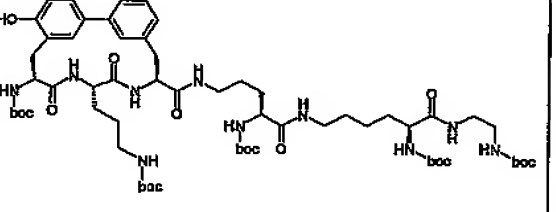
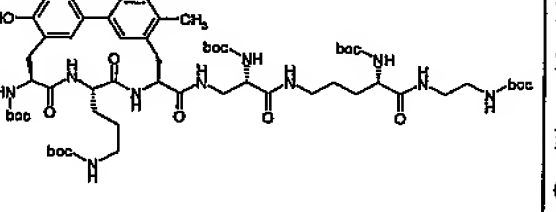
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
255A	47A + 57A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.73$ min.  MS (ESI): $m/z = 1168$ $(M+H)^+$ .
256A	45A + 188A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.42$ min.  MS (ESI): $m/z = 1041$ $(M+H)^+$ .
257A	47A + 189A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.02$ min.  MS (ESI): $m/z = 1396$ $(M+H)^+$ .
258A	43A + 194A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.65$ min.  MS (ESI): $m/z = 1241$ $(M+H)^+$ .
259A	43A + 189A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.90$ min.  MS (ESI): $m/z = 1398$ $(M+H)^+$ .

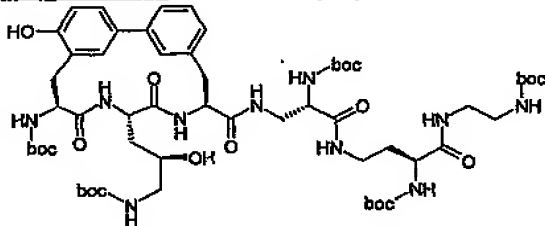
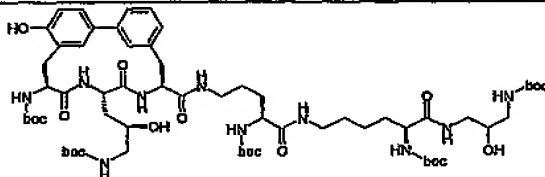
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
260A	44A + 189A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.96$ min.  MS (ESI): $m/z = 1382$ $(M+H)^+$ .
261A	44A + 192A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.67$ min.  MS (ESI): $m/z = 1354$ $(M+H)^+$ .
262A	43A + 217A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.63$ min.  MS (ESI): $m/z = 1255$ $(M+H)^+$ .
263A	47A + 217A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.57$ min.  MS (ESI): $m/z = 1253$ $(M+H)^+$ .
264A	44A + 218A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.95$ min.  MS (ESI): $m/z = 1368$ $(M+H)^+$ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
265A	43A + 218A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.90$ min.  MS (ESI): $m/z = 1384$ $(M+H)^+$ .
266A	44A + 194A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.52$ min.  MS (ESI): $m/z = 1225$ $(M+H)^+$ .
267A	45A + 195A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.96$ min.  MS (ESI): $m/z = 1199$ $(M+H)^+$ .
268A	45A + 196A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.87$ min.  MS (ESI): $m/z = 1083$ $(M+H)^+$ .
269A	43A + 191A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.66$ min..  MS (ESI): $m/z = 1356$ $(M+H)^+$ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
270A	43A + 204A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.18$ min. MS (ESI): $m/z = 1199$ $(M+H)^+$ .
271A	43A + 192A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.88$ min. MS (ESI): $m/z = 1370$ $(M+H)^+$ .
272A	43A + 211A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.87$ min. MS (ESI): $m/z = 1297$ $(M+H)^+$ .
273A	45A + 71A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.56$ min. MS (ESI): $m/z = 1255$ $(M+H)^+$ .
274A	43A + 212A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.35$ min. MS (ESI): $m/z = 1257$ $(M+H)^+$ .

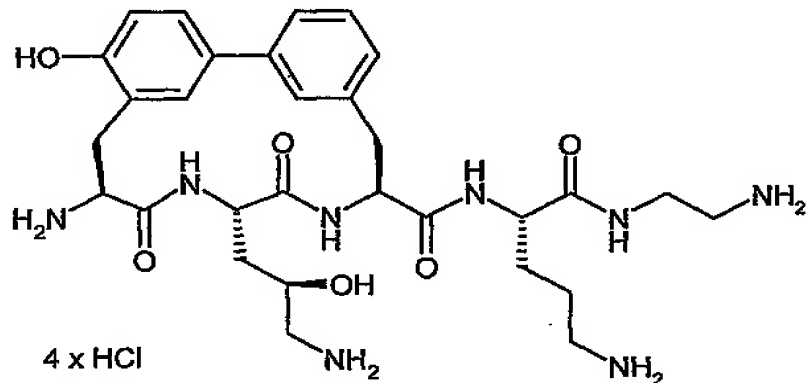


Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
275A	44A + 191A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.71$ min.  MS (ESI): $m/z = 1340$ $(M+H)^+$ .
276A	45A + 214A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.81$ min.  MS (ESI): $m/z = 1103$ $(M+H)^+$ .
277A	44A + 217A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.52$ min.  MS (ESI): $m/z = 1239$ $(M+H)^+$ .
278A	44A + 198A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.61$ min.  MS (ESI): $m/z = 1225$ $(M+H)^+$ .
279A	47A + 204A		LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.52$ min.  MS (ESI): $m/z = 1239$ $(M+H)^+$ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
280A	43A + 220A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.57$ min. MS (ESI): $m/z = 1185$ $(M+H)^+$ .
281A	43A + 215A		LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.52$ min. MS (ESI): $m/z = 1271$ $(M+H)^+$ .

AusführungsbeispieleBeispiel 1

- (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-{{(2-aminoethyl)amino}carbonyl}butyl)-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-  
 5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



- Zu einer Lösung von 5.7 mg (0.006 mmol) der Verbindung aus Beispiel 120A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.084 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 2 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan  
 10 coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

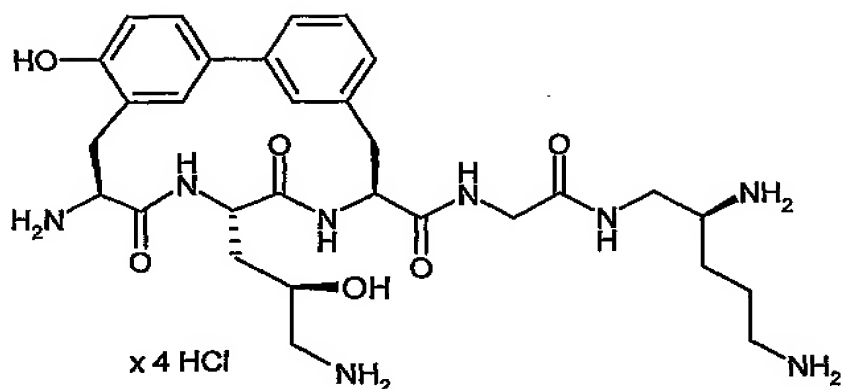
Ausbeute: 3.3 mg (77% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 612 (M-4HCl+H)^+$ .

Beispiel 2

- 15 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-*N*-(2-{{[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]-amino}-2-oxoethyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-  
 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid

- 166 -



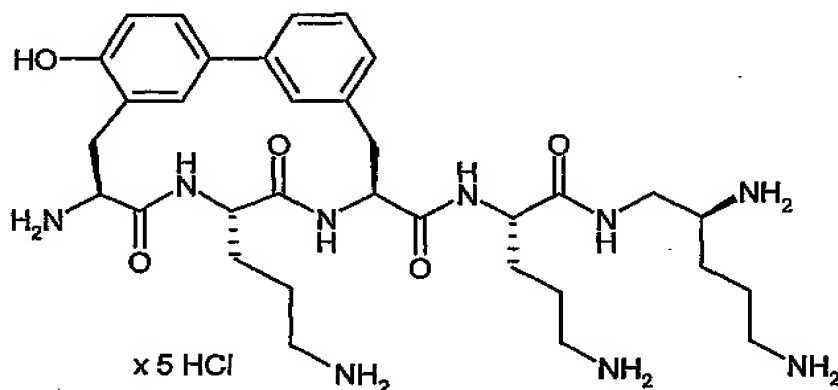
Zu einer Lösung von 4.2 mg (0.004 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.062 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan  
 5 coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 2 mg (64% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 613$  ( $M-4HCl+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 3

- 10 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino}carbonyl)butyl]-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



- 15 Zu einer Lösung von 22.8 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 113A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.4 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 3 h bei RT

- 167 -

wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 15.3 mg (93% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 654$  ( $M-5HCl+H$ )<sup>+</sup>.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.55-1.95$  (m, 12H), 2.8-3.2 (m, 9H), 3.3-3.7 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

#### Beispiel 4

- 10 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino}carbonyl)butyl]-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Penta(hydrotrifluoracetat)

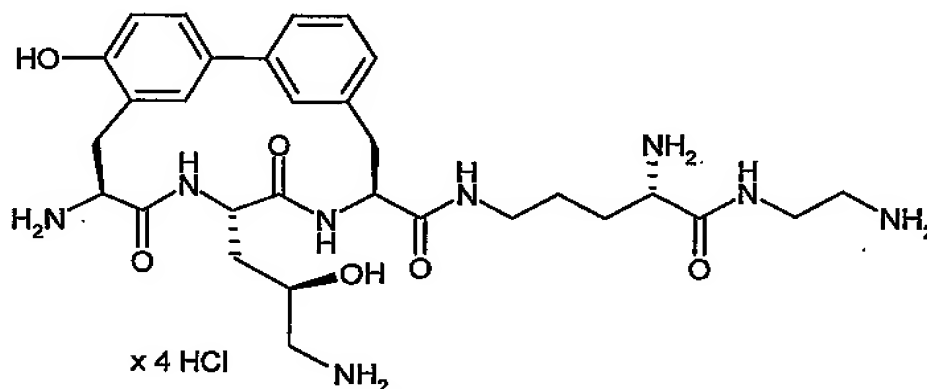
Beispiel 3 als Tetrahydrochlorid-Salz wird durch präparative HPLC (Reposil ODS-A, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tetra(hydrotrifluoracetat) überführt.

- 15 LC-MS (Methode 10):  $R_t = 2.21$  min.

MS (ESI):  $m/z = 654$  ( $M-5TFA+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 5

- 20 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{(4*S*)-4-amino-5-[(2-aminoethyl)amino]-5-oxopentyl}-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



Eine Lösung von 4.6 mg (0.005 mmol) der Verbindung aus Beispiel 117A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.27 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

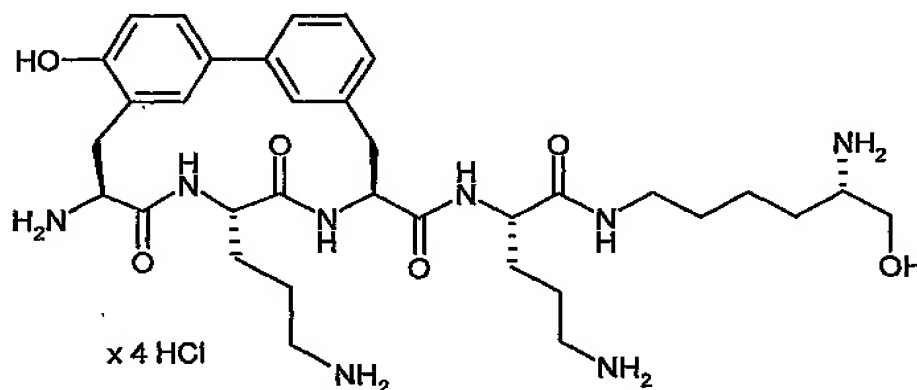
5 Ausbeute: 3.4 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 613 (M-4HCl+H)^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 1.47$ - $1.67$  (m, 2H),  $1.75$ - $2.09$  (m, 4H),  $2.89$  (m, 1H),  $2.95$ - $3.25$  (m, 7H),  $3.3$  (m, 1H),  $3.4$  (m, 1H),  $3.5$ - $3.7$  (m, 2H),  $3.86$  (m, 1H),  $3.98$  (m, 1H),  $4.44$  (m, 1H),  $4.7$ - $4.9$  (m, 2H, unter  $D_2O$ ),  $6.94$  (d, 1H),  $6.99$  (s, 1H),  $7.16$  (d, 1H),  $7.31$  (s, 1H),  $7.35$  (t, 1H),  $7.4$ - $7.5$  (m, 2H).

### Beispiel 6

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(5*S*)-5-amino-6-hydroxyhexyl]amino}carbonyl)-butyl]-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



15

Eine Lösung von 62 mg (0.058 mmol) der Verbindung aus Beispiel 128A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.87 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

20 Ausbeute: 46 mg (97% d. Th.)

LC-MS (Methode 10):  $R_t = 1.84$  min.

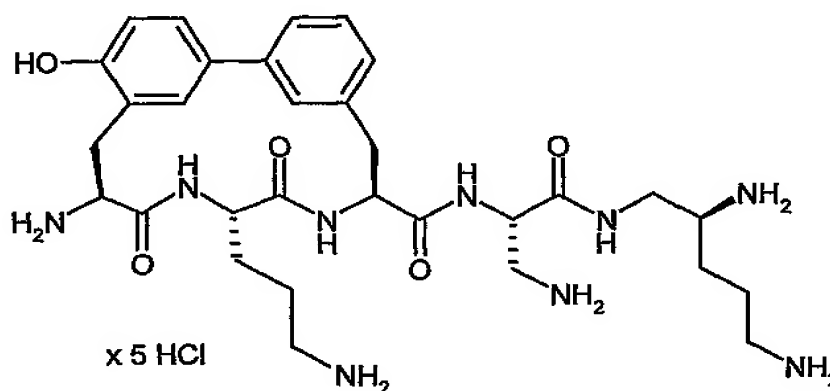
MS (ESI):  $m/z = 669 (M-4HCl+H)^+$ .

- 169 -

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 1.25-1.95 (m, 14H), 2.9-3.3 (m, 10H), 3.5-3.8 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter  $\text{D}_2\text{O}$ ), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

**Beispiel 7**

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-1-(aminomethyl)-2-[[*(2S)*-2,5-diaminopentyl]amino]-2-oxoethyl)-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



- 10 Eine Lösung von 70 mg (0.062 mmol) der Verbindung aus Beispiel 129A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.94 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 50 mg (99% d. Th.)

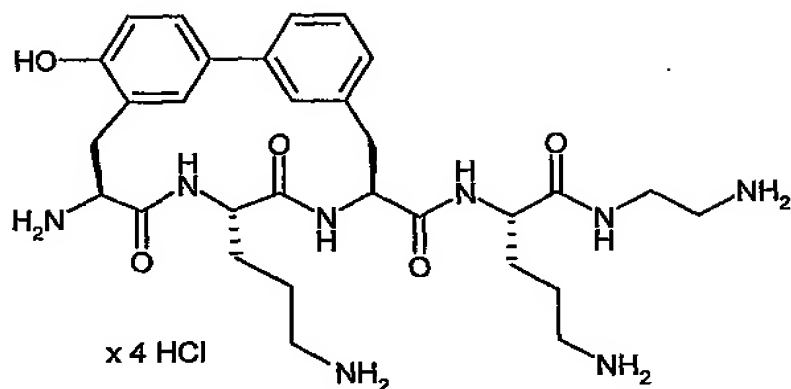
MS (ESI):  $m/z$  = 626 ( $M-5\text{HCl}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 1.55-1.95 (m, 8H), 2.9-3.2 (m, 6H), 3.26 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 7H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter  $\text{D}_2\text{O}$ ), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

**Beispiel 8**

- 20 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-[[*(2S)*-2-aminoethyl]amino]carbonyl)butyl)-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid

- 170 -



Eine Lösung von 12 mg (0.012 mmol) der Verbindung aus Beispiel 130A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.181 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

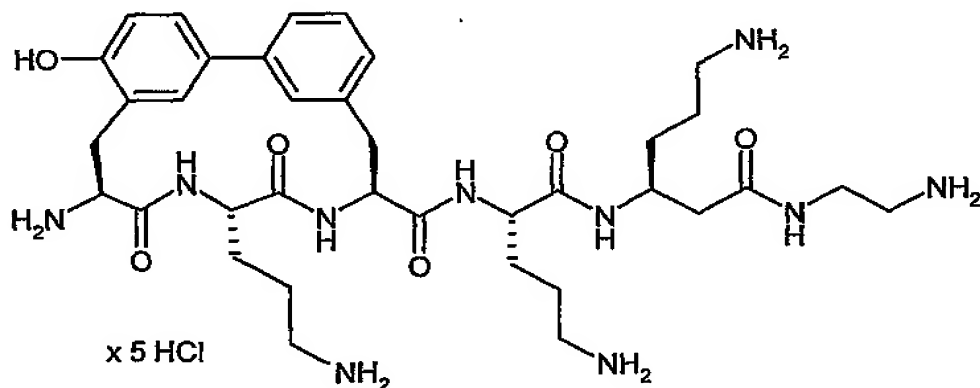
Ausbeute: 8.8 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 597 (M-4HCl+H)^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 1.55$ -1.95 (m, 8H), 2.9-3.2 (m, 8H), 3.4-3.7 (m, 4H), 4.25 ( $m_c$ , 1H), 4.46 ( $m_c$ , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter  $D_2O$ ), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

### Beispiel 9

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-[[[(1*S*)-4-amino-1-{2-[(2-aminoethyl)amino]-2-oxoethyl}butyl)amino]carbonyl]butyl)-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid





Eine Lösung von 24 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 133A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.29 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

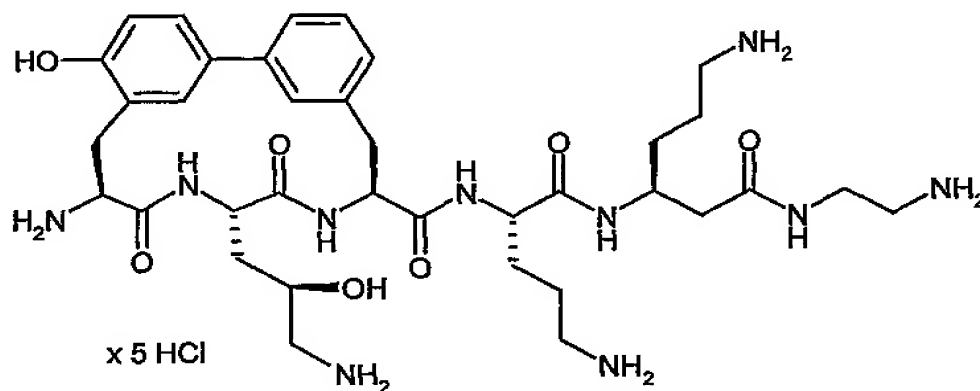
5 Ausbeute: 17.5 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 725 (M-5HCl+H)^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 1.45-2.0$  (m, 12H), 2.36 ( $m_o$ , 1H), 2.9-3.2 (m, 11H), 3.4-3.7 (m, 4H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.47 ( $m_o$ , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter  $D_2O$ ), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 10

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-[[[(1*S*)-4-amino-1-{2-[(2-aminoethyl)amino]-2-oxoethyl}butyl)amino]carbonyl]butyl)-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



15

Eine Lösung von 13 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 134A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.16 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

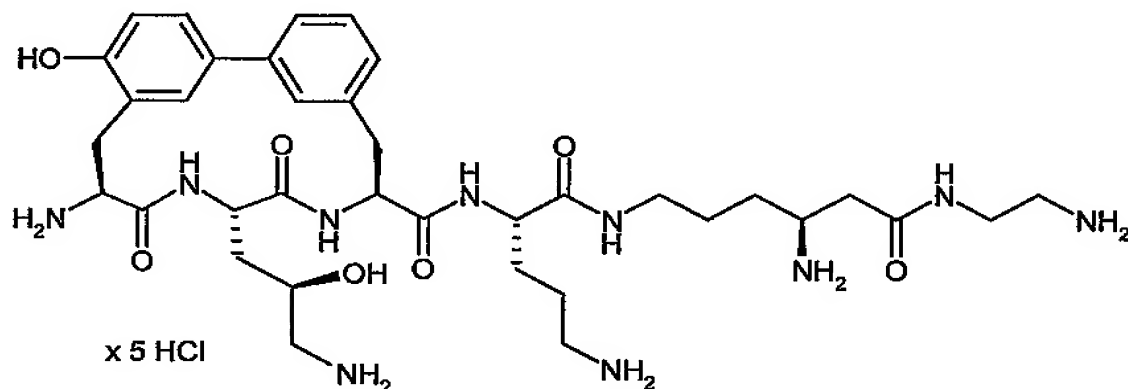
20 Ausbeute: 9.5 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 741 (M-5HCl+H)^+$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.4-2.05 (m, 10H), 2.37 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.53 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.8-3.2 (m, 10H), 3.3-3.7 (m, 3H), 3.86 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.1-4.21 (m, 2H), 4.44 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).

### Beispiel 11

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{[(1*S*)-4-amino-1-[(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl]amino]carbonyl]butyl}-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



- 10 Eine Lösung von 24 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 135A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.29 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 17.5 mg (99% d. Th.)

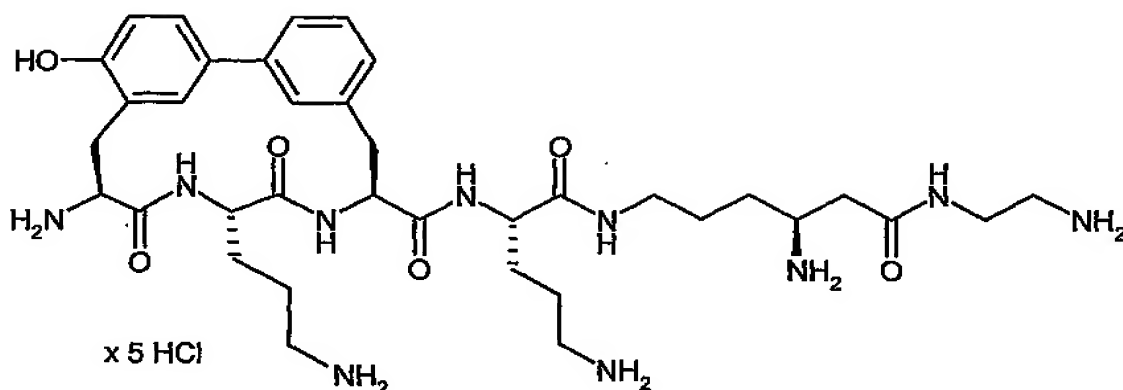
- 15 MS (ESI):  $m/z$  = 741 (M-5HCl+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.45-2.05 (m, 10H), 2.55 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.68 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.8-3.2 (m, 10H), 3.3-3.7 (m, 4H), 3.86 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.21 (m<sub>c</sub>, 2H), 4.44 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

### Beispiel 12

- 20 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{[(1*S*)-4-amino-1-[(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl]amino]carbonyl]butyl}-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid

- 173 -



Eine Lösung von 21 mg (0.017 mmol) der Verbindung aus Beispiel 136A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.26 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

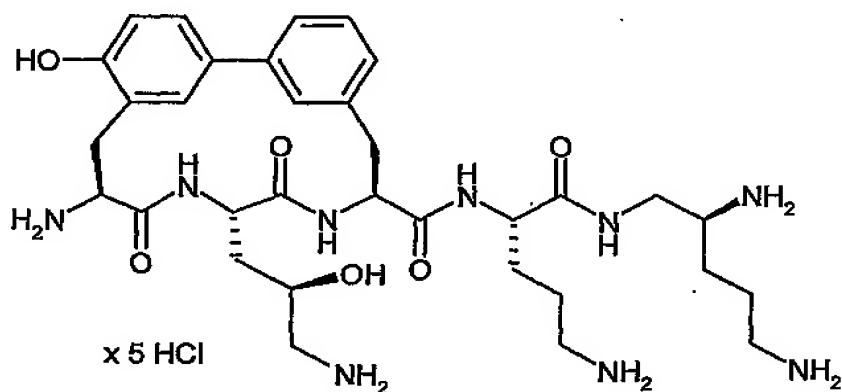
Ausbeute: 15 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 716 (M-5HCl+H)^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 1.45-1.95$  (m, 12H), 2.55 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 10H), 3.42 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter  $D_2O$ ), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

### Beispiel 13

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino}carbonyl)butyl]-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



- 174 -

Eine Lösung von 20 mg (0.017 mmol) der Verbindung aus Beispiel 137A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.256 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

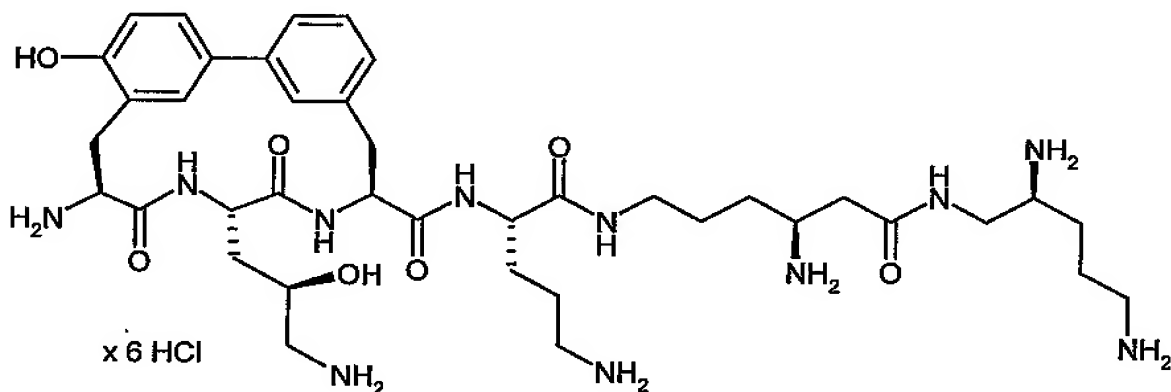
5 Ausbeute: 13.5 mg (93% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 670$  ( $M-5HCl+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.5-2.05$  (m, 10H), 2.8-3.2 (m, 8H), 3.3-3.7 (m, 5H), 3.86 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

#### 10 Beispiel 14

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-{[(*S*)-4-amino-6-[(*S*)-2,5-diaminopentyl]amino]-6-oxohexyl]amino]carbonyl}butyl)-11-[(*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Hexahydrochlorid



15

Eine Lösung von 29 mg (0.021 mmol) der Verbindung aus Beispiel 138A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.31 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

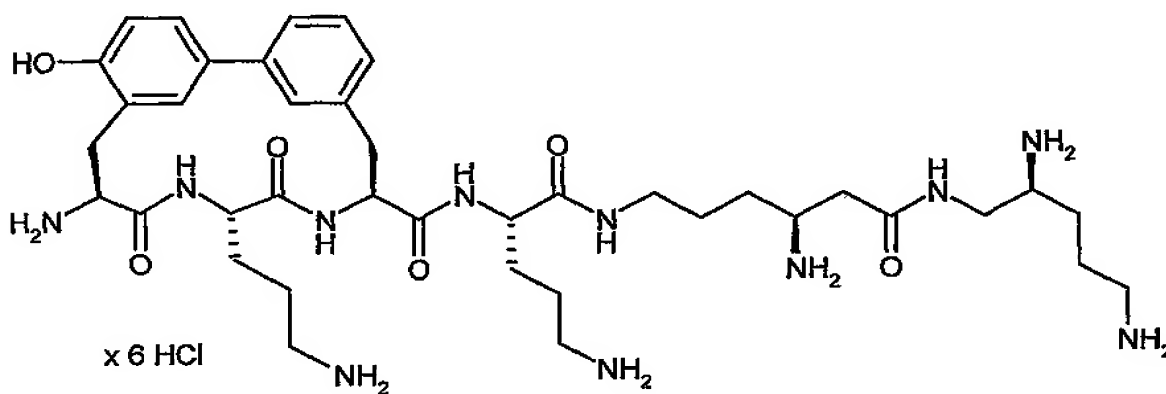
20 Ausbeute: 16.5 mg (78% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 798$  ( $M-6HCl+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.45-2.05 (m, 14H), 2.50 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.8-3.7 (m, 15H), 3.89 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

### Beispiel 15

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-[[[(4*S*)-4-amino-6-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino]-6-oxohexyl]amino]carbonyl]butyl)-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Hexahydrochlorid



- 10 Eine Lösung von 29 mg (0.021 mmol) der Verbindung aus Beispiel 139A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.31 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 16.5 mg (78% d. Th.)

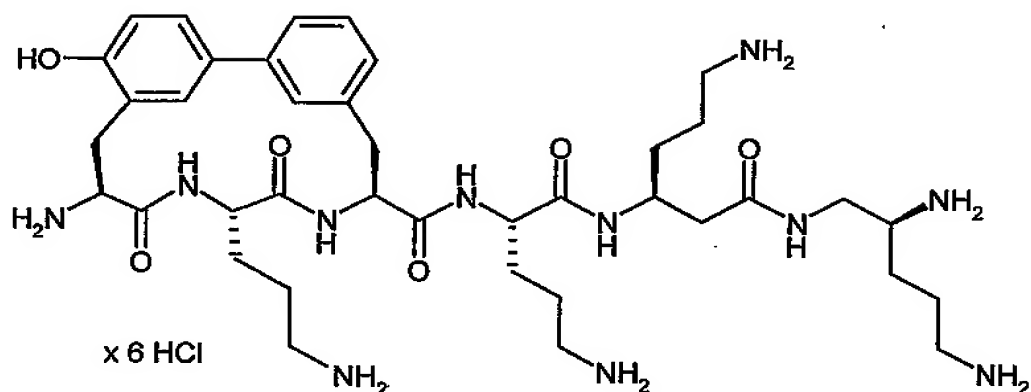
MS (ESI):  $m/z$  = 782 ( $M-6HCl+H$ )<sup>+</sup>.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.45-1.95 (m, 16H), 2.60 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.9-3.3 (m, 10H), 3.3-3.75 (m, 6H), 4.24 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

### Beispiel 16

- 20 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-([[(1*S*)-4-amino-1-(2-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]-amino]-2-oxoethyl]butyl]amino]carbonyl]butyl)-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Hexahydrochlorid

- 176 -



Eine Lösung von 28 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 140A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.3 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

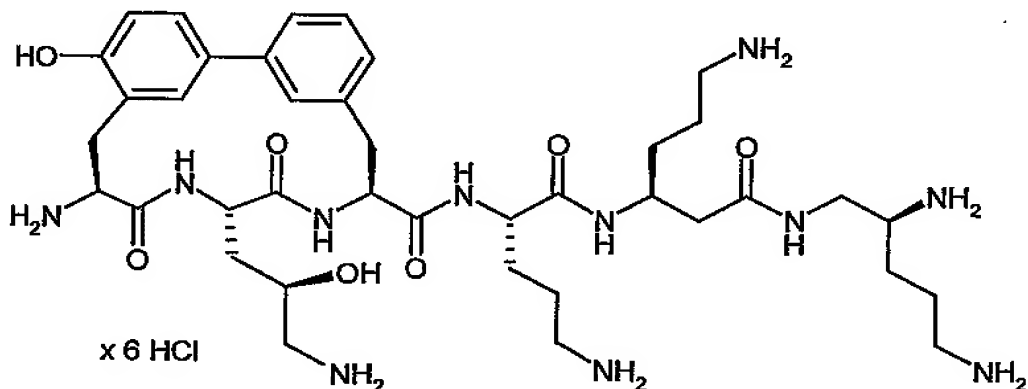
Ausbeute: 20 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 782 (M-6HCl+H)^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 1.4-1.9$  (m, 16H), 2.4 ( $m_e$ , 1H), 2.54 ( $m_e$ , 1H), 2.85-3.2 (m, 11H), 3.29 ( $m_e$ , 1H), 3.39 ( $m_e$ , 1H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.47 ( $m_e$ , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter  $D_2O$ ), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

### Beispiel 17

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(1*S*)-4-amino-1-(2-{{[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]-amino}-2-oxoethyl)butyl]amino}carbonyl)butyl]-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]phenicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Hexahydrochlorid



Eine Lösung von 36 mg (0.026 mmol) der Verbindung aus Beispiel 141A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.39 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

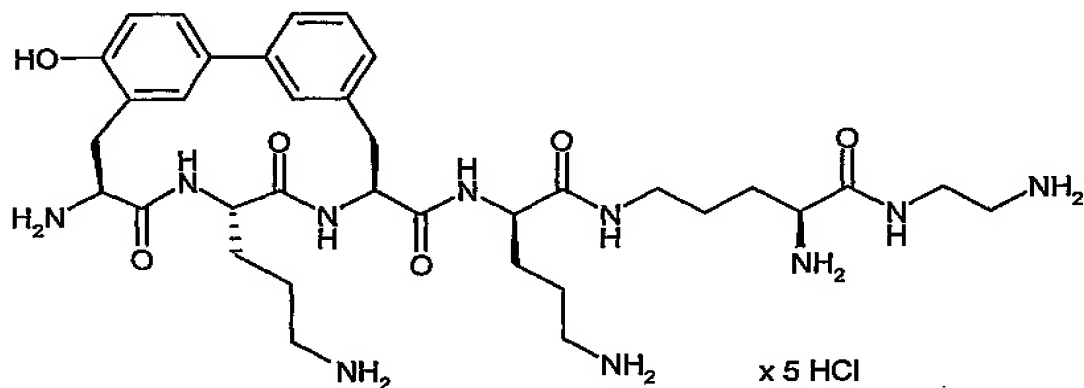
5 Ausbeute: 26 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 798 (M-6HCl+H)^+$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta = 1.4-2.05$  (m, 14H), 2.41 ( $m_e$ , 1H), 2.54 ( $m_e$ , 1H), 2.85-3.2 (m, 11H), 3.29 ( $m_e$ , 1H), 3.39 ( $m_e$ , 1H), 3.45-3.65 (m, 2H), 3.85 ( $m_e$ , 1H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.45 ( $m_e$ , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter  $D_2O$ ), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.29-7.6 (m, 4H).

#### 10 Beispiel 18

$N^5$ -( $N^2$ -{[(8S,11S,14S)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-L-ornithyl)-N-(2-aminoethyl)-L-ornithinamid Pentahydrochlorid



15 Eine Lösung von 47 mg (0.039 mmol) der Verbindung aus Beispiel 142A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.58 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 34 mg (99% d. Th.)

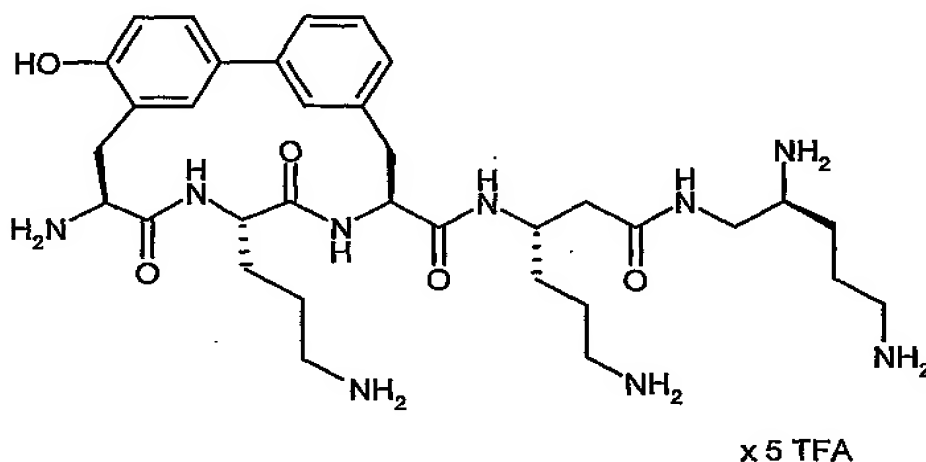
20 MS (ESI):  $m/z = 711 (M-5HCl+H)^+$ .

- 178 -

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.45-1.95 (m, 12H), 2.9-3.25 (m, 10H), 3.38 (m<sub>s</sub>, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.96 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.26 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.47 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

**Beispiel 19**

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-(2-[[[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino]-2-oxoethyl]-butyl]-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Penta(hydrotrifluoracetat)



- 10 Zu einer Lösung von 15 mg (0.013 mmol) der Verbindung aus Beispiel 143A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.19 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC (Reposil ODS-A, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tetra(hydrotrifluoracetat)
- 15 überführt.

Ausbeute: 5.4 mg (34% d. Th.)

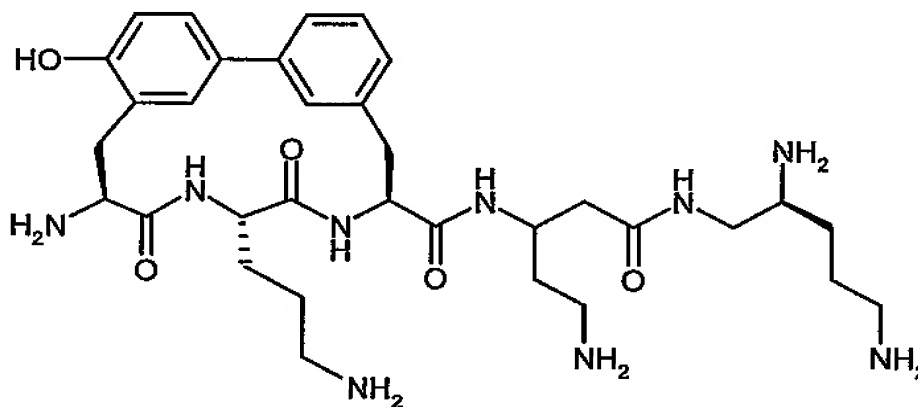
MS (ESI): m/z = 668 (M-5TFA+H)<sup>+</sup>.

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.4-1.9 (m, 12H), 2.39 (m<sub>s</sub>, 1H), 2.57 (m<sub>s</sub>, 1H), 2.83-3.17 (m, 9H), 3.32 (m<sub>s</sub>, 1H), 3.41 (m<sub>s</sub>, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 4.21 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.46 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H).
- 20



**Beispiel 20**

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(1-(2-aminoethyl)-3-[[*(2S)*-2,5-diaminopentyl]amino]-3-oxopropyl)-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Penta(hydrotrifluoracetat)



5

x 5 TFA

Zu einer Lösung von 14.8 mg (0.013 mmol) der Verbindung aus Beispiel 144A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.19 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC (Reposil ODS-A, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tetra(hydrotrifluoracetat) überführt.

10

Ausbeute: 8.9 mg (57% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 654$  ( $M-5TFA+H$ )<sup>+</sup>.

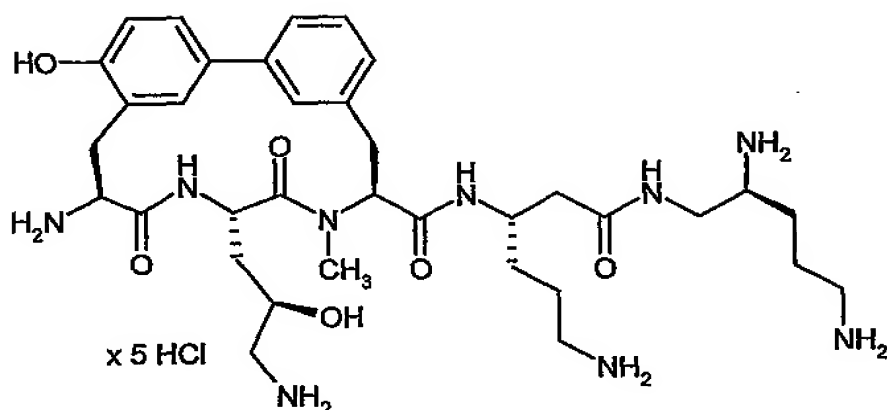
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.5-2.0 (m, 10H), 2.4-2.65 (m, 2H), 2.85-3.2 (m, 9H), 3.25-3.47 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H), 4.27 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.46 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H).

15

**Beispiel 21**

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-(2-[[*(2S)*-2,5-diaminopentyl]amino]-2-oxoethyl)-butyl]-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid

20



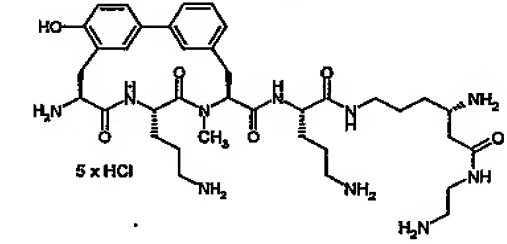
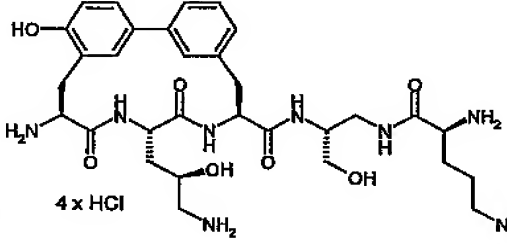
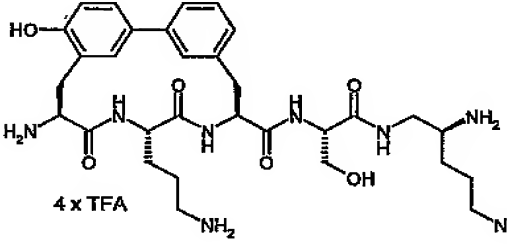
Eine Lösung von 12.9 mg (0.011 mmol) der Verbindung aus Beispiel 118A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.161 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

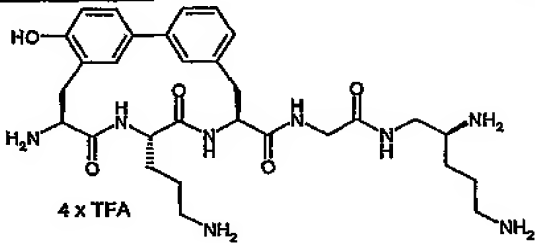
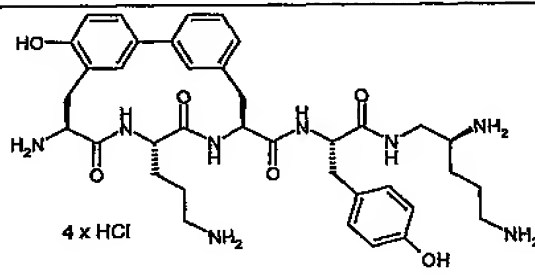
Ausbeute: 9 mg (95% d. Th.)

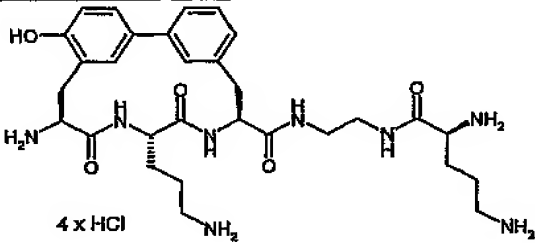
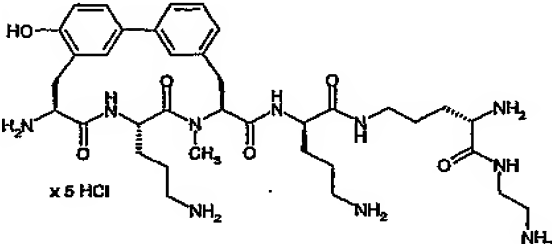
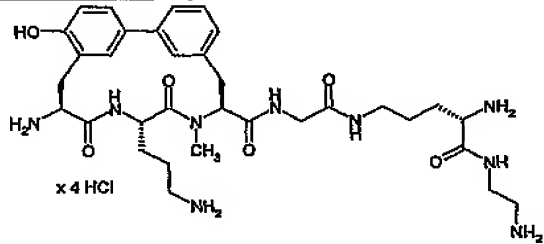
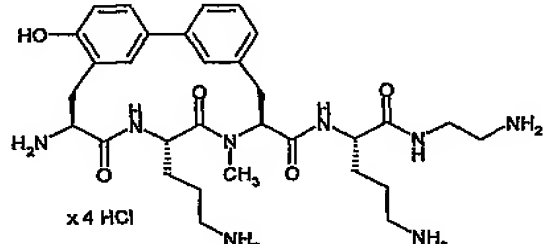
MS (ESI):  $m/z = 698 (M-5HCl+H)^+$ .

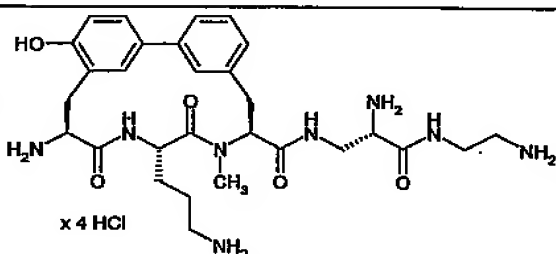
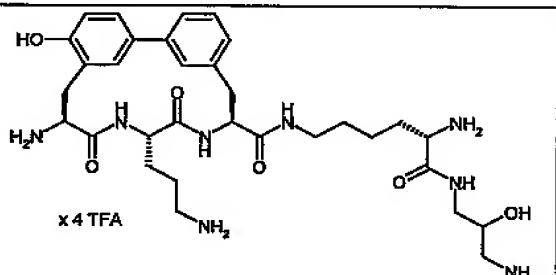
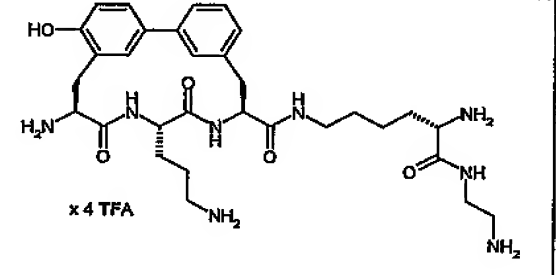
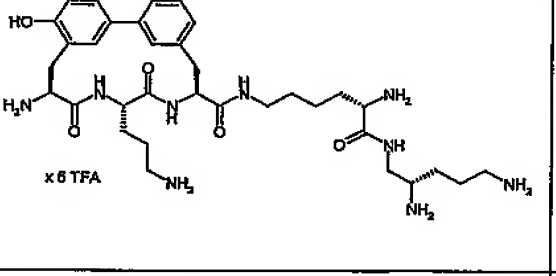
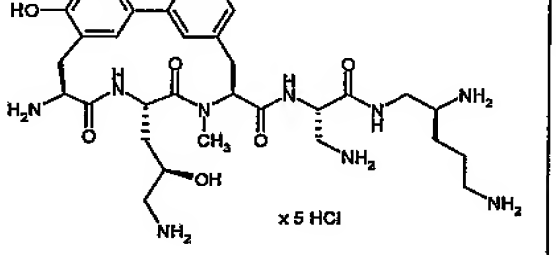
Analog zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele hergestellt, entsprechend der jeweiligen Isolierungsmethode als Hydrochlorid- oder Hydro(trifluoracetat)-Salz.

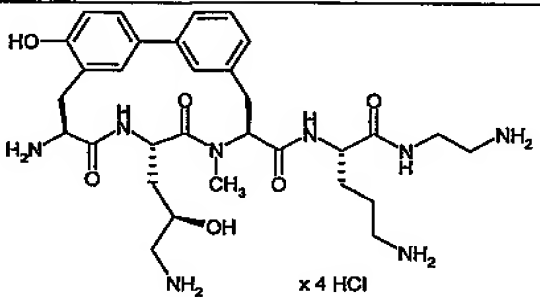
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
22	112A		LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.80$ min. MS (ESI): $m/z = 654 (M-4TFA+H)^+$ .
23	114A		LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.11$ min. MS (ESI): $m/z = 639 (M-4HCl+H)^+$ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
24	116A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.91</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 739</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup></p>
25	122A	 <p>4 x HCl</p>	<p>MS (ESI): <math>m/z = 643</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup></p>
26	127A	 <p>4 x TFA</p>	<p>MS (ESI): <math>m/z = 613</math> (<math>M-4TFA+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  <math>\delta = 1.5-2.0</math> (m, 8H), 2.85-3.2 (m, 6H), 3.3-3.7 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.35-4.5 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.27-7.4 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>

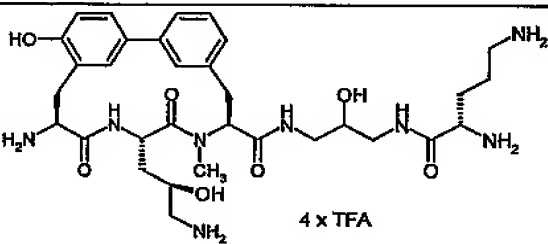
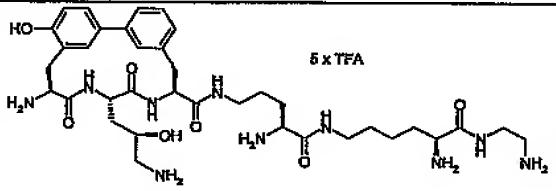
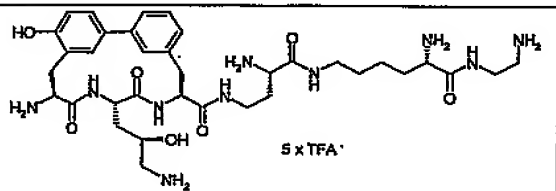
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27	131A	 <p>4 x TFA</p>	<p>MS (ESI): <math>m/z = 597</math> (<math>M-4TFA+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  <math>\delta = 1.5-2.0</math> (m, 8H), 2.9-3.2 (m, 6H), 3.3-3.7 (m, 6H), 3.96 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
28	132A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 17): <math>R_t = 1.92</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 703</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  <math>\delta = 1.5-1.8</math> (m, 8H), 2.8-3.1 (m, 9H), 3.27 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.7-6.8 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.05-7.2 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H).</p>

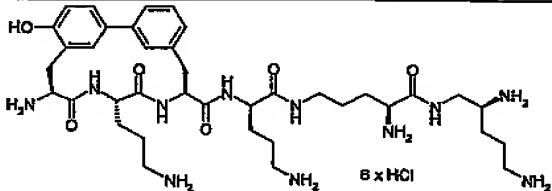
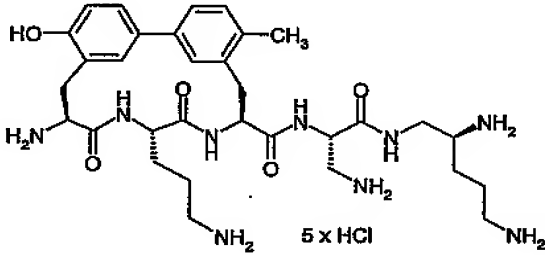
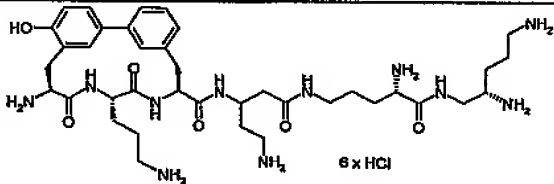
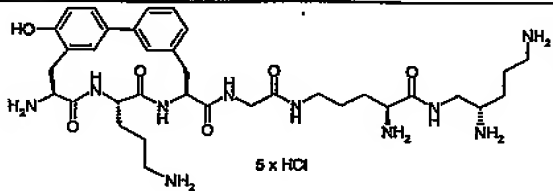
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
29	119A	 <p>4 x HCl</p>	<p>MS (ESI): <math>m/z = 597</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.55-1.95</math> (m, 8H), 2.85-3.18 (m, 7H), 3.2-3.7 (m, 5H), 3.95 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
30	123A	 <p>x 5 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.77</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 725</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup></p>
31	124A	 <p>x 4 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.95</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 668</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup></p>
32	125A	 <p>x 4 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.92</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 611</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup></p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
33	126A	 <p>x 4 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.81</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 583</math> (M-4HCl+H)<sup>+</sup></p>
34	145A	 <p>x 4 TFA</p>	<p>MS (ESI): <math>m/z = 641</math> (M-4TFA+H)<sup>+</sup></p>
35	146A	 <p>x 4 TFA</p>	<p>MS (ESI): <math>m/z = 611</math> (M-4TFA+H)<sup>+</sup></p>
36	147A	 <p>x 6 TFA</p>	<p>MS (ESI): <math>m/z = 668</math> (M-5TFA+H)<sup>+</sup></p>
37	148A	 <p>x 5 HCl</p>	<p>MS (ESI): <math>m/z = 655</math> (M-5HCl+H)<sup>+</sup>.</p>

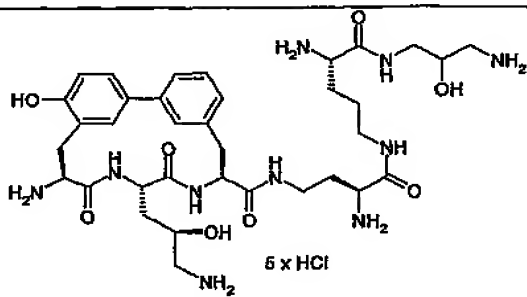
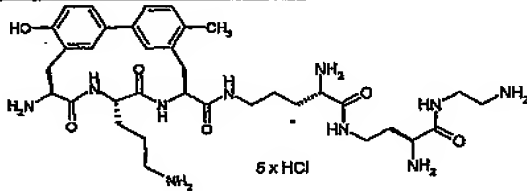
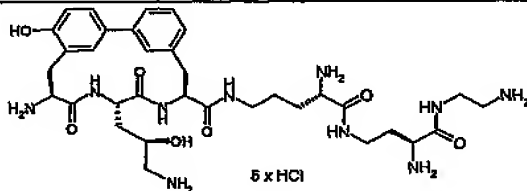
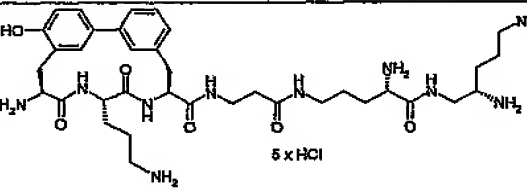
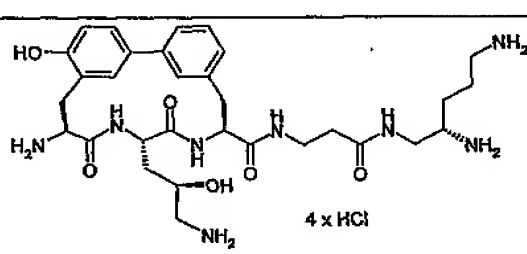
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
38	149A	 x 4 HCl	MS (ESI): $m/z = 627$ ( $M-4HCl+H$ ) <sup>+</sup> .

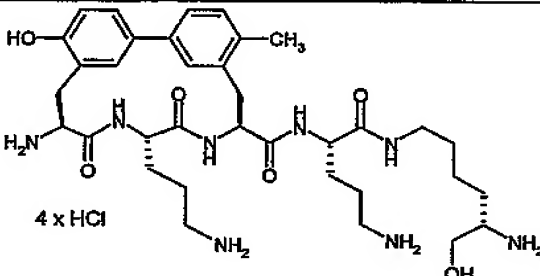
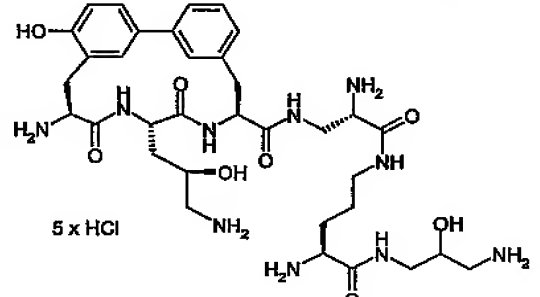
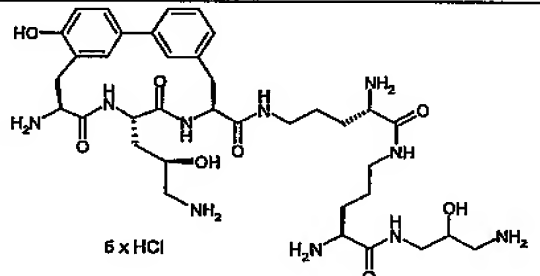
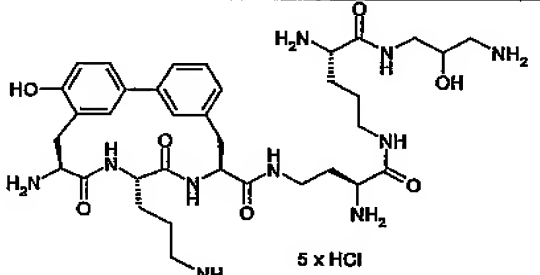
Analog zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 39 bis 93 hergestellt, entsprechend der jeweiligen Isolierungsmethode als Hydrochlorid- oder Hydro(trifluoracetat)-Salz.

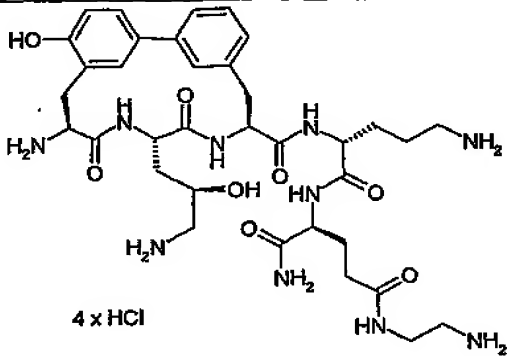
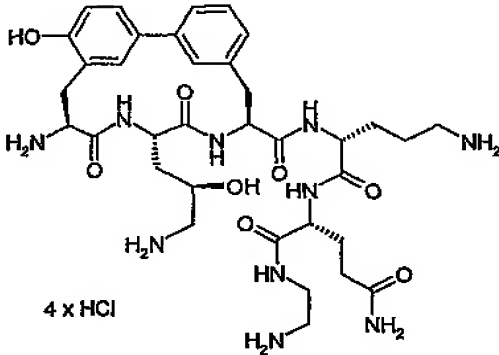
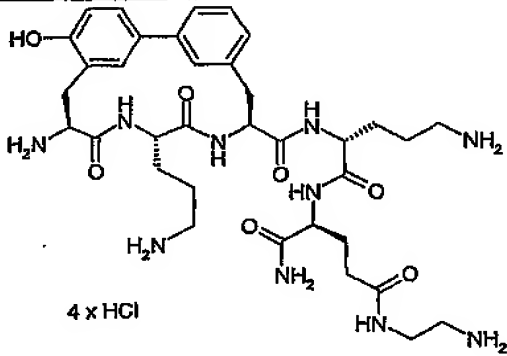
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
39	227A	 4 x TFA	LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.25$ min. MS (ESI): $m/z = 657$ ( $M-4TFA+H$ ) <sup>+</sup> .
40	228A	 5 x TFA	LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.08$ min. MS (ESI): $m/z = 741$ ( $M-5TFA+H$ ) <sup>+</sup> .
41	229A	 5 x TFA	LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.86$ min. MS (ESI): $m/z = 727$ ( $M-5TFA+H$ ) <sup>+</sup> .

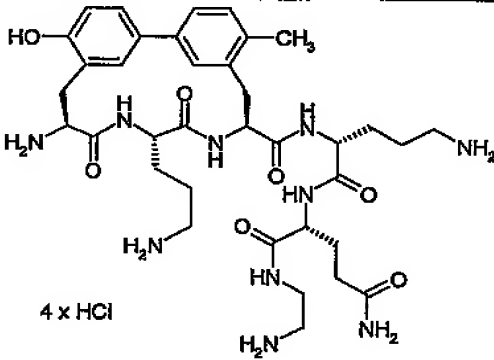
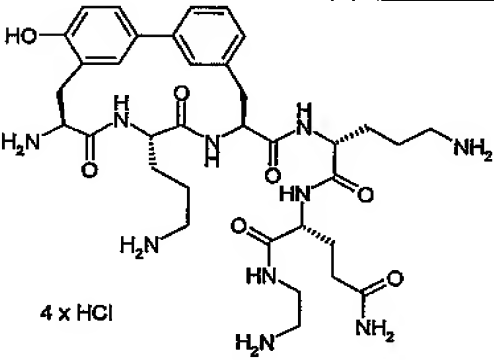
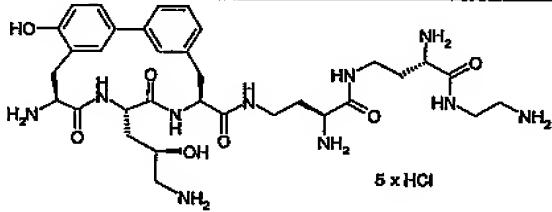
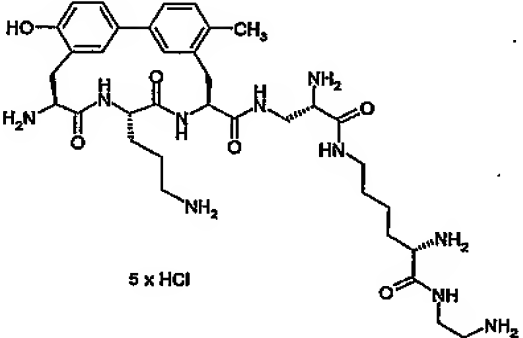
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
42	230A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 1): <math>R_t = 0.3</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 768</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  <math>\delta = 1.5-1.9</math> (m, 16H), 2.9-3.3 (m, 9H), 3.4-3.8 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
43	231A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 0.46</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 640</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
44	232A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 1): <math>R_t = 0.31</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 768</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
45	233A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.26</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 711</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>



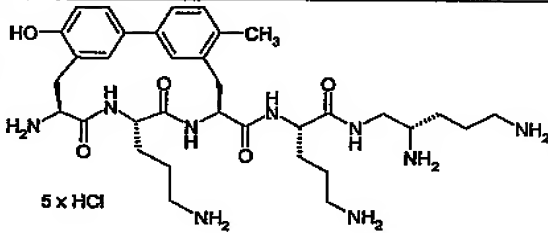
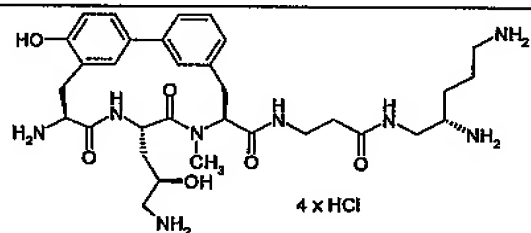
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
46	234A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.28</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 743</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
47	235A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 1): <math>R_t = 0.30</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 711</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
48	236A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 1): <math>R_t = 0.31</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 713</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
49	237A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 1): <math>R_t = 0.31</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 725</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
50	238A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 1): <math>R_t = 0.23</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 627</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

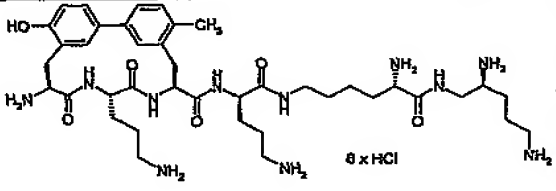
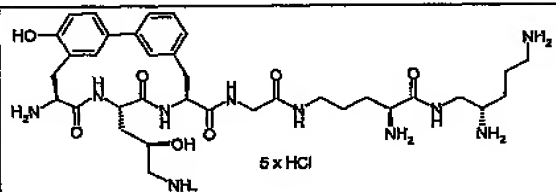
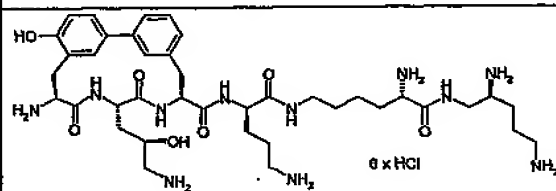
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
51	239A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.95</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 683</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
52	240A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.28</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 729</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
53	241A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 3): <math>R_t = 0.26</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 757</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
54	242A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.28</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 727</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

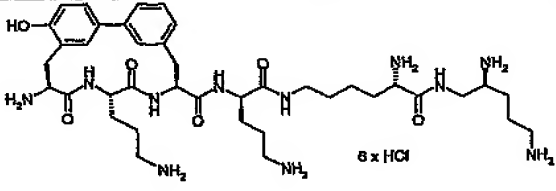
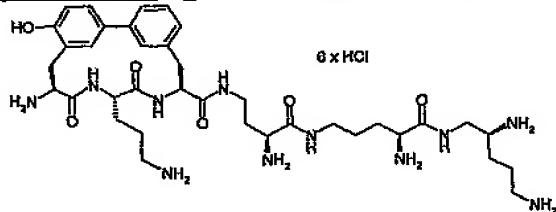
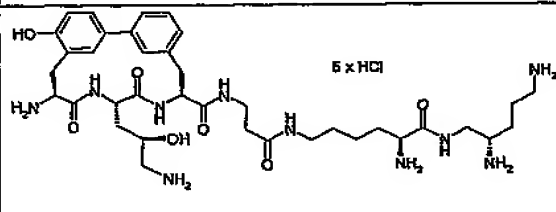
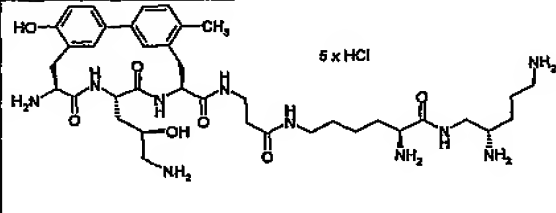
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
55	243A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.96</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 741</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.6-2.15</math> (m, 8H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 10H), 3.4-3.8 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
56	244A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.86</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 741</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
57	245A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.96</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 739</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
58	246A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 2.10</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 739</math> (M-4HCl+H)<sup>+</sup>.</p>
59	247A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.87</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 725</math> (M-4HCl+H)<sup>+</sup>.</p>
60	248A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 3): <math>R_t = 0.25</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 699</math> (M-5HCl+H)<sup>+</sup>.</p>
61	249A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.28</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 711</math> (M-5HCl+H)<sup>+</sup>.</p>

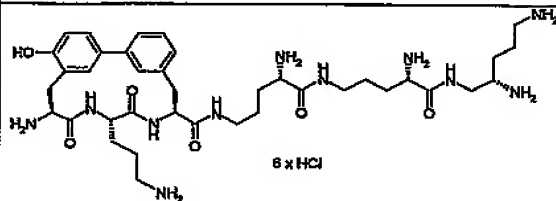
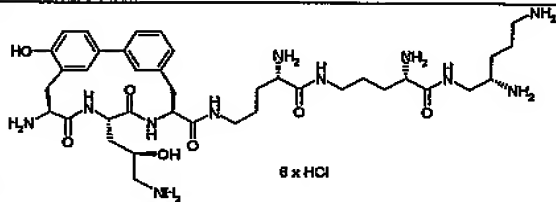
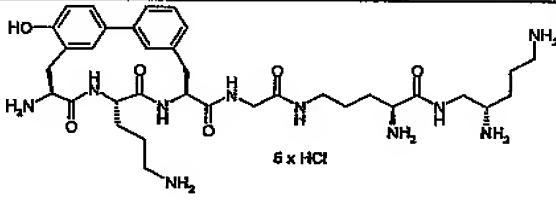
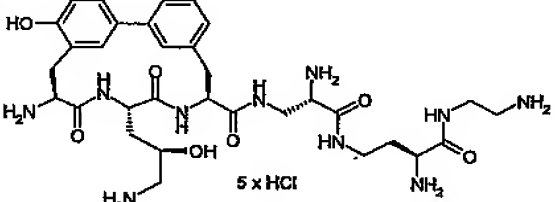
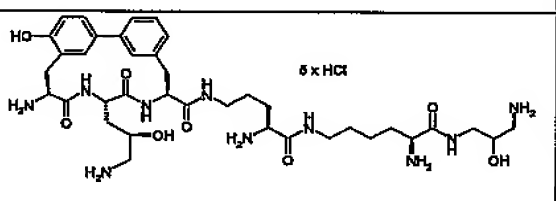
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
62	250A	<p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.28</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 741</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
63	251A	<p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.24</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 741</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
64	252A	<p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.28</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 683</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
65	253A	<p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.28</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 699</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
66	254A	<p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 1.88</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 725</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

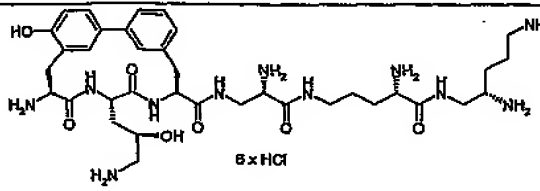
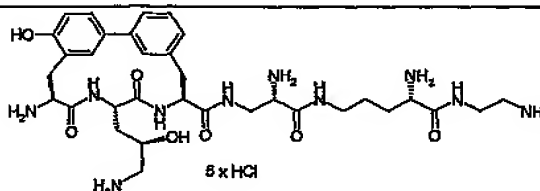
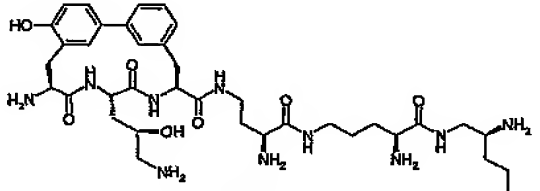
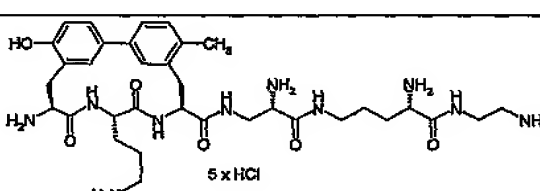
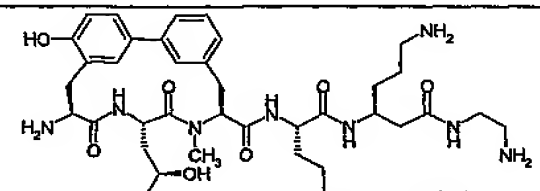
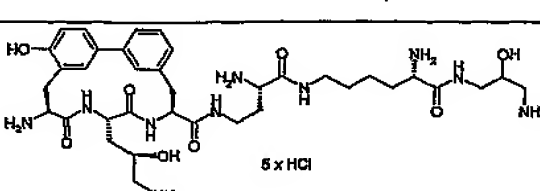
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
67	255A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.29</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 668</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.55-1.95</math> (m, 12H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.2 (m, 9H), 3.3-3.7 (m, 4H), 4.33 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.46 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.63 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.94 (m<sub>s</sub>, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)</p>
68	256A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.27</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 641</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.55-1.95</math> (m, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.8-3.8 (m, 13H), 3.96 (m<sub>s</sub>, 1H), 4.46 (m<sub>s</sub>, 1H), 5.11 (m<sub>s</sub>, 1H), 5.61 (m<sub>s</sub>, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)</p>

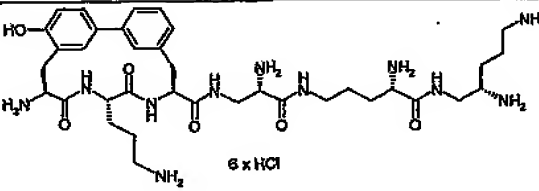
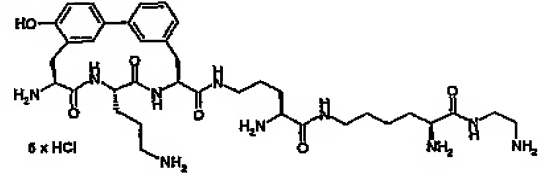
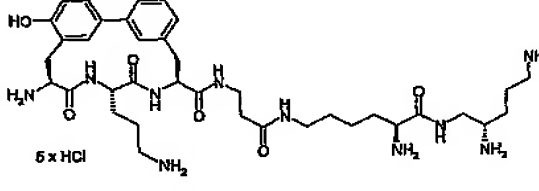
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
69	257A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.20</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 796</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  <math>\delta = 1.3-1.95</math> (m, 18H), 2.23 (s, 3H), 2.8-3.8 (m, 17H), 3.98 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (td 1H), 7.54 (d, 1H).</p>
70	258A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.25</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 741</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
71	259A		<p>LC-MS (Methode 10): <math>R_t = 0.86</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 798</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
72	260A	 <p>8 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.15</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 782</math> (M-6HCl+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.3-1.95</math> (m, 18H), 2.8-3.8 (m, 17H), 3.97 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.6-4.9 (m, 2H, unter D<sub>2</sub>O), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
73	261A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.15</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 754</math> (M-6HCl+H)<sup>+</sup>.</p>
74	262A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 755</math> (M-5HCl+H)<sup>+</sup>.</p>
75	263A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 753</math> (M-5HCl+H)<sup>+</sup>.</p>



Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
76	264A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 768</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
77	265A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 784</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
78	266A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.26</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 725</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
79	280A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 685</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
80	281A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 771</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
81	269A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 756</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
82	270A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 699</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
83	271A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 770</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
84	279A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 739</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
85	273A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.26</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 755</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
86	274A		<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 757</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
87	275A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 740</math> (<math>M-6HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
88	278A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 725</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
89	277A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 2): <math>R_t = 0.2</math> min.</p> <p>MS (ESI): <math>m/z = 739</math> (<math>M-5HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

**Bewertung der physiologischen Wirksamkeit****Verwendete Abkürzungen:**

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BHI Medium	Brain heart infusion medium
CoA	Coenzym A
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
KCl	Kaliumchlorid
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Kaliumdihydrogenphosphat
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MTP	Mikrotiterplatte
NaCl	Natriumchlorid
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Dinatriumphosphat
NH <sub>4</sub> Cl	Ammoniumchlorid
NTP	Nukleotidtriphosphat
PBS	Phosphat Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglykol
PEP	Phosphoenolpyruvat
Tris	Tris[hydroxymethyl]aminomethan

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

5

**In vitro Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten**

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie beschrieben für den *in vitro* Transkriptions-Translations-Test eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A (1984) 81, pp.7421-7425).

10

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich 1 µl cAMP (11.25 mg/ml) je 50 µl Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 µl, wobei 5 µl der zu

- testenden Substanz in 5%igem DMSO vorgelegt werden. Als Transkriptionsmatrize werden 1 µg/100µl Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) zugegeben und die
- 5 entstehende Biolumineszenz für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

#### In vitro Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten

##### Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

- 10 Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESTLuc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac* Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S.*
- 15 *aureus* ausgetauscht. Dazu werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAAATATACAGGGGATTATATATAATGGAAAAC AAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor, die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTLuc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase
- 20 Gen mit dem fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESTLuc ligiert. Das entstandene Plasmid pla kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus in vitro* Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.

##### Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

- 25 Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD<sub>600nm</sub> von 2-4 wachsen gelassen. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 1 M KCl) gewaschen. Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C
- 30 für 60 min eingefroren. Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1.5 ml Lysostaphin (0.8 mg/ml) in Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die

Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0.5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30.000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert. Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0.25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 7 mM Na<sub>3</sub>-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5.5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland))/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 60 mM Kaliumacetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird. Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

#### 15 Bestimmung der IC<sub>50</sub> im *S. aureus* in vitro Transcriptions-Translations-Assay

Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids p1a als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase kann durch Lumineszenzmessung nachgewiesen werden.

Die Menge an einzusetzenden S30 Extrakt bzw. Plasmid p1a muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5% DMSO werden in eine MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmidlösung p1a zugegeben. Anschließend werden 46 µl eines Gemisches aus 23 µl Premix (500 mM Kaliumacetat, 87.5 mM Tris-acetat, pH 8.0, 67.5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87.5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1.25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na<sub>3</sub>-Salz), 2.5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

**Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (CLSI-Standard)**

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B.

5 The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Dabei werden die Testsubstanzen in 1:2-Verdünnungsreihen in 96-Loch-Rundboden-Mikrotiterplatten (Greiner) doppelt konzentriert in 50

10 µl Testmedium vorgelegt. Die aerob wachsenden Testkeime (z.B. Staphylokokken und Enterokokken), die über Nacht auf Columbia-Blutagarplatten (Becton-Dickinson) inkubiert werden, werden nach Resuspension in 0.9% NaCl auf eine Keimzahl von ca.  $5 \times 10^7$  Keime/ml eingestellt und anschließend 1:150 in Kationen-angepaßtem MH-Medium (Testmedium) verdünnt. Von dieser Suspension werden 50 µl auf die in Mikrotiterplatten vorgelegten Testpräparate

15 pipettiert. Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert. Für mikroaerophil wachsende Keime (z.B. Streptokokken) wird dem Medium 2% lysiertes Pferdeblut in der Endkonzentration zugesetzt und die Kulturen in Gegenwart von 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert und wird in µg/ml angegeben.

20 **Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)**

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial

25 susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdilutionstest im 96er-Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime werden in einem Minimalmedium (18.5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5.7 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 9.3 mM NH<sub>4</sub>Cl, 2.8 mM MgSO<sub>4</sub>,

30 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecium* LA001 wird dem Testmedium hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von 10% zugesetzt. Übernachtkulturen

- 202 -

der Testkeime werden auf eine OD<sub>578</sub> von 0.001 (im Falle der Enterokokken auf 0.01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in Testmedium inkubiert (200 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5% CO<sub>2</sub>.

- 5 Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert.

#### Alternative Bestimmungsmethode der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

- Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren mit modifiziertem Medium im Rahmen eines Agardilutionstests bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 10 2000). Die Bakterienkeime werden auf 1.5%igen Agarplatten kultiviert, die 20% defibriniertes Pferdeblut enthalten. Die Testkeime, die über Nacht auf Columbia-Blutagarplatten (Becton-Dickinson) inkubiert werden, werden in PBS verdünnt, auf eine Keimzahl von ca.  $5 \times 10^5$  Keime/ml eingestellt und auf Testplatten getropft (1-3 µl). Die Testsubstanzen enthalten unterschiedliche Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2). Die Kulturen werden bei 37°C für 15 18-24 Stunden in Gegenwart von 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert und in µg/ml angegeben.

Tabelle A (mit Vergleichsbeispiel Biphenomycin B)

Bsp.-Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> T17	MHK <i>E. faecium</i> L4001	IC <sub>50</sub> <i>S. aureus</i> 133 Translation
1	0.5	1.0	4.0	0.07
2	1.0	1.0	2.0	0.07
3	2.0	2.0	16.0	0.2
5	1.0	1.0	2.0	0.2
12	1.0	1.0	16.0	0.08



Bsp.-Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> T17	MHK <i>E. faecium</i> L4001	IC <sub>50</sub> <i>S. aureus</i> 133 Translation
15	1.0	2.0	>32	0.1
19	1.0	1.0	16.0	0.1
67	1.0	1.0	16	0.1
68	1.0	1.0	8	0.2
<b>Biphenomycin B</b>	<0.03	>32	0.5	1.5

Konzentrationsangaben: MHK in µg/ml; IC<sub>50</sub> in µM.

#### Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.

Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und zweimal mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10%-igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0.2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa  $1-2 \times 10^6$  Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben. Für die Beispielverbindung 2 konnte in diesem Modell eine therapeutische Wirkung von ED<sub>100</sub> = 1.25 mg/kg demonstriert werden.

#### Bestimmung der Spontanresistenzfrequenzen gegen *S. aureus*

Die Spontanresistenzraten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden wie folgt bestimmt: die Bakterienkeime werden in 30 ml eines Minimalmediums (18.5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5.7 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,

9.3 mM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 2.8 mM  $\text{MgSO}_4$ , 17.1 mM  $\text{NaCl}$ , 0.033  $\mu\text{g/ml}$  Thiaminhydrochlorid, 1.2  $\mu\text{g/ml}$  Nicotinsäure, 0.003  $\mu\text{g/ml}$  Biotin, 1% Glucose, 25  $\mu\text{g/ml}$  von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0,4% BH Bouillon) bei 37°C über Nacht kultiviert, 10 min bei 6.000xg abzentrifugiert und in 2 ml phosphat-gepufferter physiologischer  $\text{NaCl}$ -Lösung resuspendiert (ca.  $2 \times 10^9$  Keime/ml). 100  $\mu\text{l}$  dieser Zellsuspension bzw. 1:10 und 1:100 Verdünnungen werden auf vorgetrockneten Agarplatten (1.5% Agar, 20% defibriniertes Pferdeblut bzw. 1.5% Agar, 20% Rinderserum in 1/10 Müller-Hinton-Medium verdünnt mit PBS), welche die zu testende erfindungsgemäße Verbindung in einer Konzentration entsprechend 5xMHK bzw. 10xMHK enthalten, ausplattiert und 48 h bei 37°C bebrütet. Die entstehenden Kolonien (cfu) werden ausgezählt.

#### Isolierung der Biphenomycin-resistenten *S. aureus* Stämme RN4220Bi<sup>R</sup> und T17

Der *S. aureus* Stamm RN4220Bi<sup>R</sup> wird *in vitro* isoliert. Dazu werden jeweils 100  $\mu\text{l}$  einer *S. aureus* RN4220 Zellsuspension (ca.  $1.2 \times 10^8$  cfu/ml) auf einer antibiotikafreien Agarplatte (18.5 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 5.7 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 9.3 mM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 2.8 mM  $\text{MgSO}_4$ , 17.1 mM  $\text{NaCl}$ , 0.033  $\mu\text{g/ml}$  Thiaminhydrochlorid, 1.2  $\mu\text{g/ml}$  Nicotinsäure, 0.003  $\mu\text{g/ml}$  Biotin, 1% Glucose, 25  $\mu\text{g/ml}$  von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon und 1% Agarose) und einer Agarplatte, die 2  $\mu\text{g/ml}$  Biphenomycin B (10xMHK) enthält, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Während auf der antibiotikafreien Platte ca.  $1 \times 10^7$  Zellen wachsen, wachsen auf der antibiotikahaltigen Platte ca. 100 Kolonien, entsprechend einer Resistenzfrequenz von  $1 \times 10^{-5}$ . Einige der auf der antibiotikahaltigen Platte gewachsenen Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet. Eine Kolonie mit einer MHK > 50  $\mu\text{M}$  wird zur weiteren Verwendung ausgewählt und der Stamm mit RN4220Bi<sup>R</sup> bezeichnet.

Der *S. aureus* Stamm T17 wird *in vivo* isoliert. CFW1-Mäuse werden mit  $4 \times 10^7$  *S. aureus* 133 - Zellen pro Maus intraperitoneal infiziert. 0.5 Std. nach der Infektion werden die Tiere mit 50 mg/kg Biphenomycin B intravenös behandelt. Den überlebenden Tieren werden am Tag 3 nach der Infektion die Nieren entnommen. Nach dem Homogenisieren der Organe werden die Homogenate, wie bei RN4220Bi<sup>R</sup> beschrieben, auf antibiotikafreien und antibiotikahaltigen Agarplatten, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Etwa die Hälfte der aus der Niere isolierten Kolonien zeigen ein Wachstum auf den antibiotikahaltigen Platten ( $2.2 \times 10^6$  Kolonien), was die Anreicherung von Biphenomycin B resistenten *S. aureus* Zellen in der Niere der behandelten Tiere belegt. Ca. 20 dieser Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet und eine Kolonie mit einer MHK > 50  $\mu\text{M}$  wird zur Weiterkultivierung ausgewählt und der Stamm mit T17 bezeichnet.

**B. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Intravenös applizierbare Lösung:****5    Zusammensetzung:**

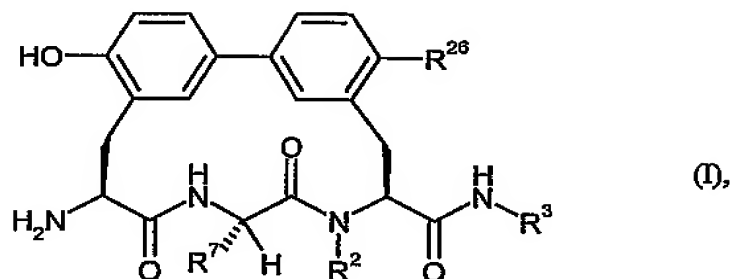
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

**Herstellung:**

10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

## Patentansprüche

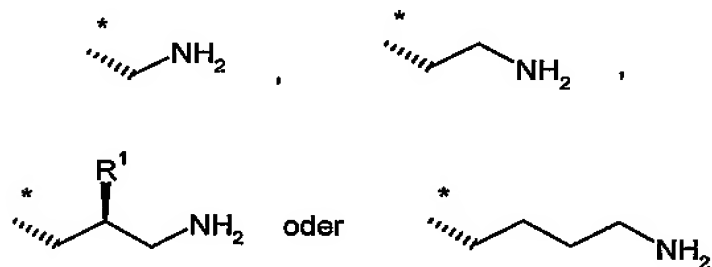
### 1. Verbindung der Formel



**in welcher**

5  $R^{26}$  gleich Wasserstoff, Halogen, Amino oder Methyl ist,

**R<sup>7</sup>** gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

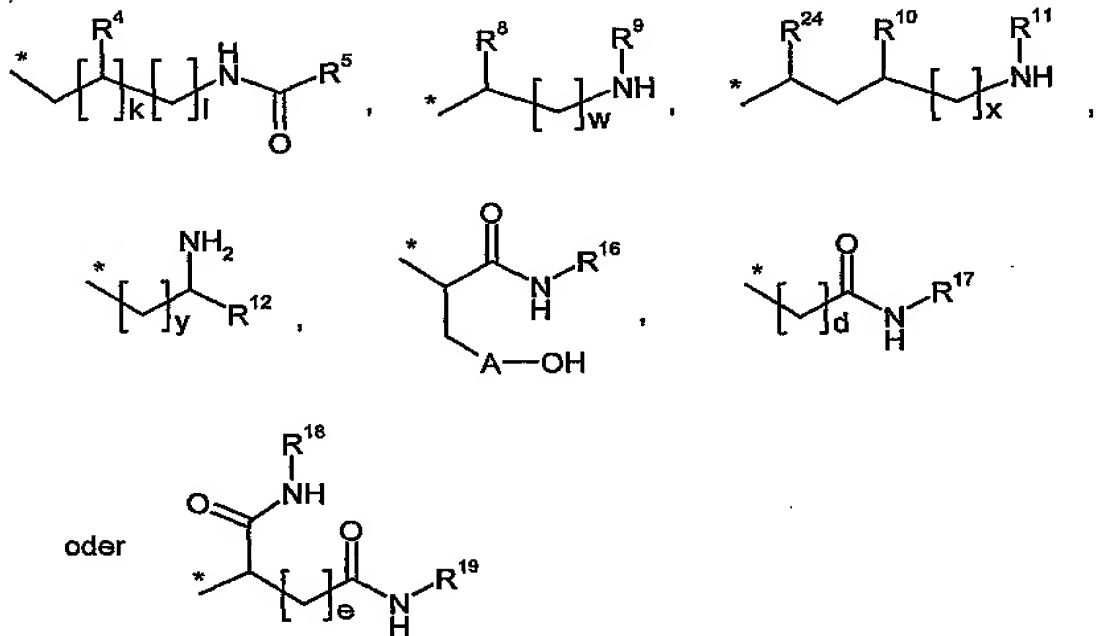
10                      R<sup>1</sup>    gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^2$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel

- 207 -



oder

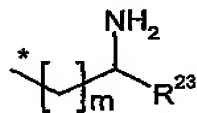
ist,

wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5

A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

 $R^4$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^5$  eine Gruppe der Formel

ist,

10

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

 $R^{23}$  Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel  $*(CH_2)_n-OH$  oder  $*(CH_2)_n-NH_2$  ist,

worin

- 208 -

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

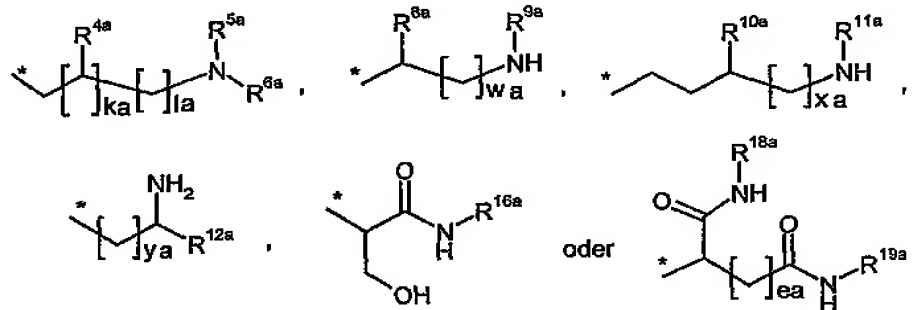
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R<sup>8</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel \*-CONHR<sup>14</sup> oder \*-CH<sub>2</sub>CONHR<sup>15</sup> sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>4a</sup> gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R<sup>5a</sup> gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R<sup>6a</sup> gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R<sup>5a</sup> und R<sup>6a</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

- 209 -

$R^{8a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1a}-OH}$ ,  
 $^{*-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}}$ ,  $^{*-CONHR^{14a}}$  oder  $^{*-CH_2CONHR^{15a}}$   
 sind,

worin

5

$^{*}$  die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

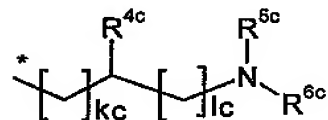
$Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2  
 oder 3 sind,

$R^{13a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

10

$R^{14a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der  
 Formel



sind,

worin

15

$^{*}$  die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4c}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5c}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6c}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$kc$  eine Zahl 0 oder 1 ist

20

und

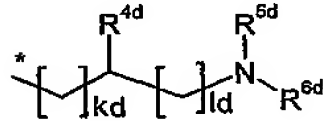
$lc$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

$R^{9a}$  und  $R^{11a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl  
 sind,

- 210 -

$R^{10a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$R^{16a}$  eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4d}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5d}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

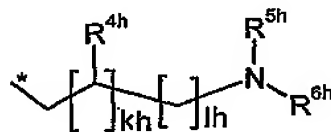
$R^{6d}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$k_d$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

$l_d$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

$R^{18a}$  und  $R^{19a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4h}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5h}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,



- 211 -

$R^{6h}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5h}$  und  $R^{6h}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom  
an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

5

$kh$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

$lh$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

wobei  $R^{18a}$  und  $R^{19a}$  nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

$ka$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

10

$ea$  eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

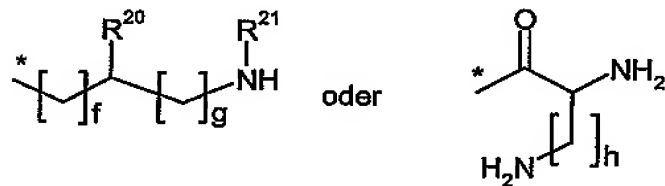
und

$la$ ,  $wa$ ,  $xa$  und  $ya$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4  
sind,

$R^9$  und  $R^{11}$

15

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl,  $*-C(NH_2)=NH$  oder  
eine Gruppe der Formel



sind,

worin

$*$  die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

20

$R^{20}$  gleich Wasserstoff oder  $*-(CH_2)_i-NHR^{22}$  ist,

worin

- 212 -

$R^{22}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{21}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

5 f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

10  $R^8$  gleich  $^*-(CH_2)_{Z1}-OH$  ist,

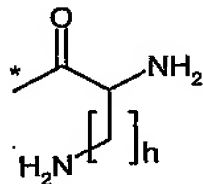
worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1$  eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

15  $R^9$  eine Gruppe der Formel



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

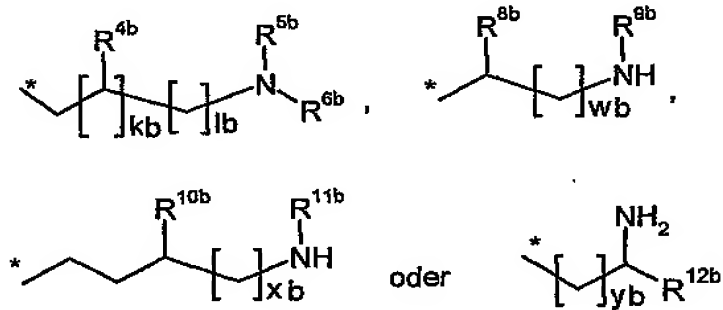
20 und

- 213 -

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

$R^{10}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



5

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4b}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5b}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

10

$R^{6b}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5b}$  und  $R^{6b}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8b}$  und  $R^{12b}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{21b}-OH}$ ,  $^{*-(CH_2)_{22b}-NHR^{13b}}$ ,  $^{*-CONHR^{14b}}$  oder  $^{*-CH_2CONHR^{15b}}$  sind,

15

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{13b}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

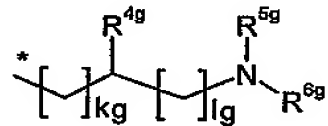
und

- 214 -

Z1b und Z2b unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

und

$R^{14b}$  und  $R^{15b}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



5

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4g}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5g}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

10

$R^{6g}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$k_g$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

$l_g$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

$R^{9b}$  und  $R^{11b}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

15

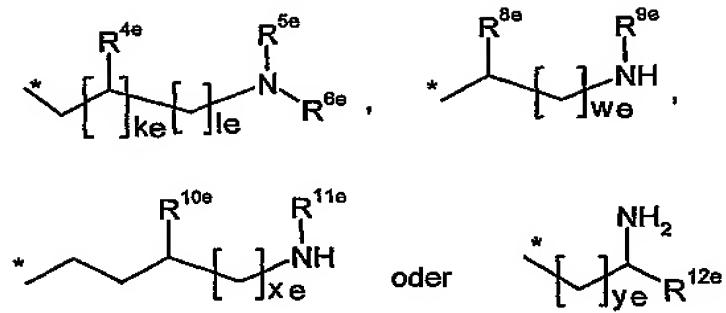
$R^{10b}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$k_b$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

$l_b$ ,  $w_b$ ,  $x_b$  und  $y_b$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel

- 215 -



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5

 $R^{4e}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{5e}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{6e}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10

 $R^{5e}$  und  $R^{6e}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, $R^{8e}$  und  $R^{12e}$  unabhängig voneinander  $*(CH_2)_{Z1e}-OH$  oder  $*(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15

 $R^{13e}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

 $Z1e$  und  $Z2e$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind, $R^{9e}$  und  $R^{11e}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind, $R^{10e}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

- 216 -

ke eine Zahl 0 oder 1 ist

und

le, we, xe und ye unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

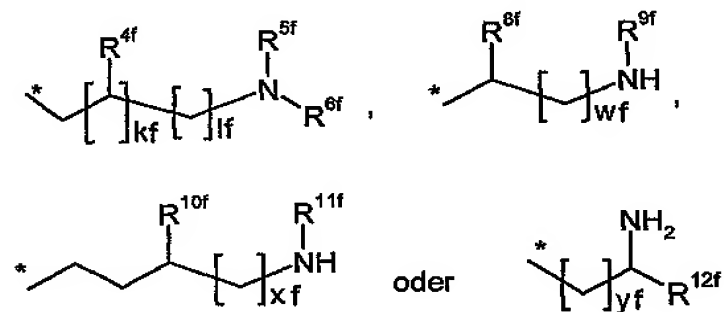
wobei  $R^{18}$  und  $R^{19}$  nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

5  $R^{24}$  eine Gruppe der Formel  $*-CONHR^{25}$  ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{25}$  eine Gruppe der Formel



10

ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4f}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5f}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15

$R^{6f}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5f}$  und  $R^{6f}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

- 217 -

$R^{8f}$  und  $R^{12f}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$  oder  $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

5  $R^{13f}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$  und  $Z2f$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

10  $R^{9f}$  und  $R^{11f}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10f}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$kf$  eine Zahl 0 oder 1 ist

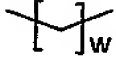
und

15  $lf$ ,  $wf$ ,  $xf$  und  $yf$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$d$  und  $e$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$k$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

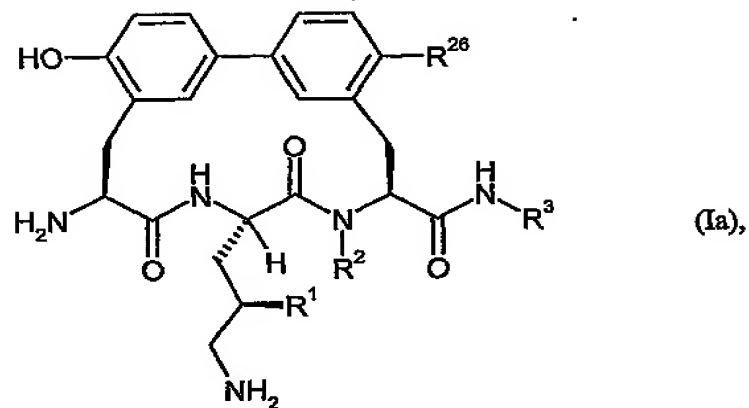
$l$ ,  $w$ ,  $x$  und  $y$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

20   $_{w,x \text{ oder } y}$  unabhängig voneinander bei  $w$ ,  $x$  oder  $y$  gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel

- 218 -



entspricht, in welcher

$R^{26}$  gleich Wasserstoff, Halogen, Amino oder Methyl ist,

$R^1$  gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

5  $R^2$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^3$  wie in Anspruch 1 definiert ist,

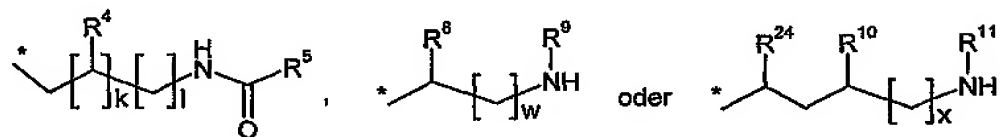
oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^{26}$  gleich Wasserstoff, Chlor oder Methyl ist.

10 4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

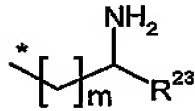
15 \* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^4$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,



- 219 -

$R^5$  eine Gruppe der Formel



ist,

worin

5 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{23}$  Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel  $*(CH_2)_n-OH$  oder  $*(CH_2)_o-NH_2$  ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

10 n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

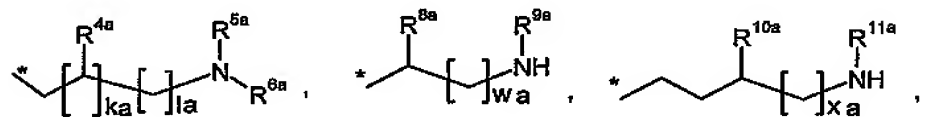
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

$R^8$  eine Gruppe der Formel  $*-CONHR^{14}$  oder  $*-CH_2CONHR^{15}$  ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15  $R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

- 220 -

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5a}$  und  $R^{6a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander  $^{*}-(CH_2)_{Z1a}-OH$ ,  $^{*}-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$ ,  $^{*}-CONHR^{14a}$  oder  $^{*}-CH_2CONHR^{15a}$  sind,

worin

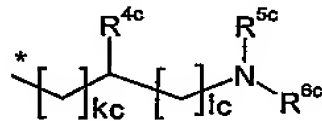
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{13a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$R^{14a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4c}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

- 221 -

$R^{5c}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6c}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$k_c$  eine Zahl 0 oder 1 ist

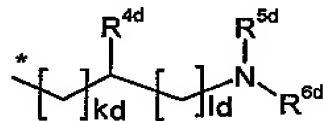
und

5  $l_c$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

$R^{9a}$  und  $R^{11a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$R^{16a}$  eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4d}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

15  $R^{5d}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6d}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$k_d$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

$l_d$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

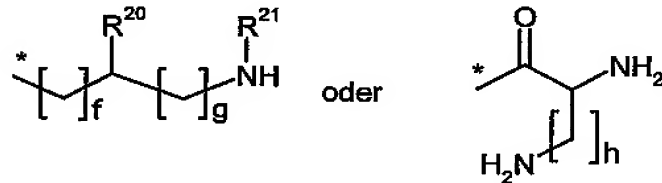
20  $k_a$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

- 222 -

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$R^9$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl,  $*-C(NH_2)=NH$  oder eine Gruppe der Formel



5

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{20}$  gleich Wasserstoff oder  $*-(CH_2)_i-NHR^{22}$  ist,

10

worin

$R^{22}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{21}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

15

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

20

$R^8$  gleich  $*-(CH_2)_{z1}-OH$  ist,

worin

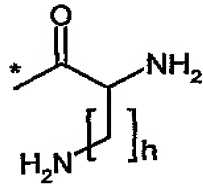
- 223 -

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

Z1 eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

R<sup>9</sup> eine Gruppe der Formel



5

ist,

wörin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

10

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R<sup>10</sup> gleich Amino oder Hydroxy ist,

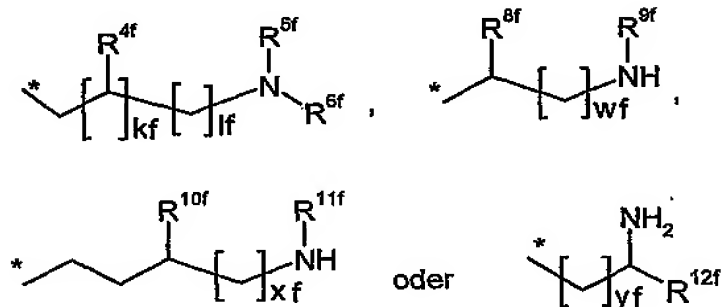
R<sup>24</sup> eine Gruppe der Formel \*-CONHR<sup>25</sup> ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15

R<sup>25</sup> eine Gruppe der Formel



ist,

- 224 -

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4f}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5f}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

5  $R^{6f}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

$R^{5f}$  und  $R^{6f}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das  
sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

10  $R^{8f}$  und  $R^{12f}$  unabhängig voneinander  $*(CH_2)_{Z1f}-OH$  oder  
 $*(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{13f}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

15  $Z1f$  und  $Z2f$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2  
oder 3 sind,

$R^{9f}$  und  $R^{11f}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl  
sind,

$R^{10f}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

20  $k_f$  eine Zahl 0 oder 1 ist

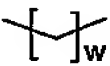
und

$l_f$ ,  $w_f$ ,  $x_f$  und  $y_f$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4  
sind,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

- 225 -

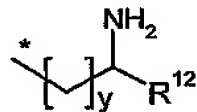
l, w und x unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

 w oder x unabhängig voneinander bei w oder x gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

5 5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

10

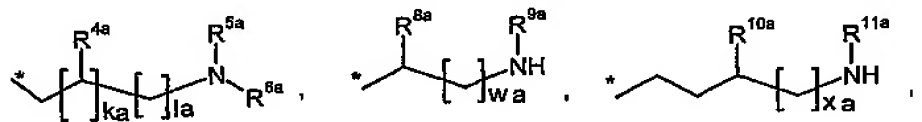
\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{12}$  eine Gruppe der Formel  $^*-\text{CONHR}^{14}$  oder  $^*-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$  ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



15

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

- 226 -

$R^{4a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

5  $R^{5a}$  und  $R^{6a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1a}-OH}$ ,  $^{*-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}}$ ,  $^{*-CONHR^{14a}}$  oder  $^{*-CH_2CONHR^{15a}}$  sind,

10 worin

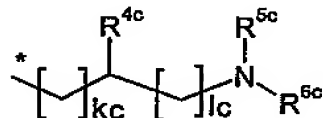
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{13a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

15 und

$R^{14a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

20 worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4c}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5c}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,



- 227 -

$R^{6a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$k_c$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

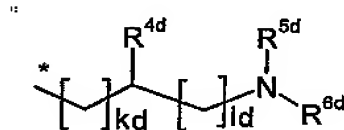
$l_c$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

5

$R^{9a}$  und  $R^{11a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{10a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$R^{16a}$  eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4d}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5d}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15

$R^{6d}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

$k_d$  eine Zahl 0 oder 1 ist

und

$l_d$  eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

$k_a$  eine Zahl 0 oder 1 ist

20

und

$l_a$ ,  $w_a$ ,  $x_a$  und  $y_a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

- 228 -

y eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

 bei y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

5  $R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



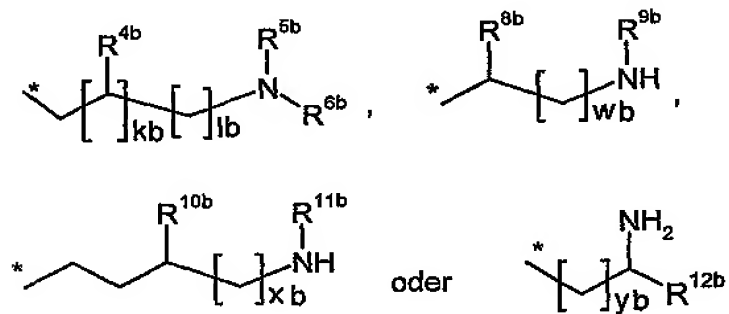
ist,

wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10 A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

$R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

15 \* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{4b}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{5b}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{6b}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist.

oder

R<sup>5b</sup> und R<sup>6b</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{8b}$  und  $R^{12b}$  unabhängig voneinander  $^{*}-(CH_2)_{Z1b}-OH$  oder  $^{*}-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

**R<sup>13b</sup>** gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

**Z1b und Z2b unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind.**

**R<sup>9b</sup> und R<sup>11b</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,**

$R^{10b}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

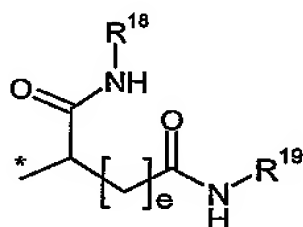
lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

**d** eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel

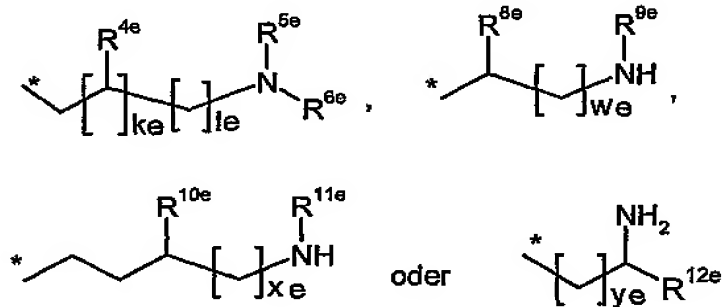


- 230 -

ist,

wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 $R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel

5

sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 $R^{4e}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

10

 $R^{5e}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{6e}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

 $R^{5e}$  und  $R^{6e}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

15

 $R^{8e}$  und  $R^{12e}$  unabhängig voneinander  $^*-(CH_2)_{21e}-OH$  oder  $^*-(CH_2)_{22e}-NHR^{13e}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

 $R^{13e}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

- 231 -

und

Z1e und Z2e unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R<sup>9e</sup> und R<sup>11e</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,R<sup>10e</sup> gleich Amino oder Hydroxy ist,

ke eine Zahl 0 oder 1 ist

und

le, we, xe und ye unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

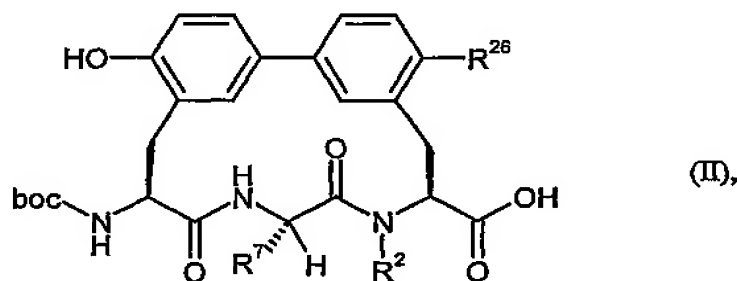
wobei R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

10 oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

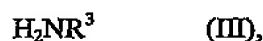
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze, Solvate oder der Solvate ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] eine Verbindung der Formel



- 15 worin R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>26</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel



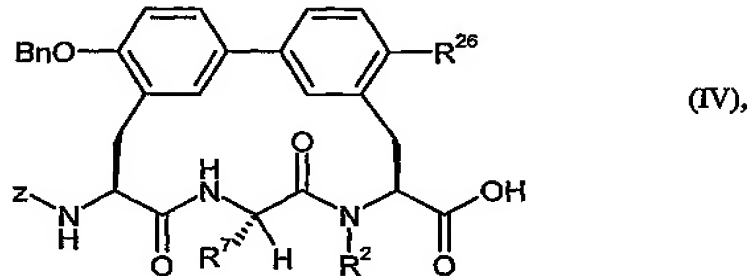
- 20 worin R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

- 232 -

und anschließend mit einer Säure und/oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird,

oder

[B] eine Verbindung der Formel



5        worin  $R^2$ ,  $R^7$  und  $R^{26}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel



10        worin  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird.

9.        Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass ein Salz der Verbindung oder ein Solvat eines Salzes der Verbindung durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindung  
15        überführt wird.

10.        Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

11.        Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

20        12.        Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.

- 233 -

13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
14. Arzneimittel nach Anspruch 13 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.
15. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 13 oder 14.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/002617

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K5/10 C07K5/08 C07K5/02 C07K7/02 A61K38/07  
A61K38/06 A61K38/08 A61K38/03

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADULT, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 24 December 2003 (2003-12-24) cited in the application the whole document	1-15
P, X	WO 2005/058943 A (BAYER HEALTHCARE AG; ENDERMANN, RAINER; EHLERT, KERSTIN; RADDATZ, SIEG) 30 June 2005 (2005-06-30) page 155 - page 157; claim 1 page 164; claim 9	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

14 June 2006

Date of mailing of the International search report

22/06/2006

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2006/002617**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**Although claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/002617

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03106480	A	24-12-2003	AU	2003245928 A1	31-12-2003
			BR	0311948 A	29-03-2005
			CA	2489454 A1	14-12-2004
			CN	1675236 A	28-09-2005
			DE	10226921 A1	24-12-2003
			EP	1515983 A1	23-03-2005
			JP	2006511446 T	06-04-2006
			MX	PA04012438 A	19-04-2005
WO 2005058943	A	30-06-2005	DE	10358824 A1	21-07-2005

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/002617

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07K5/10 C07K5/08 C07K5/02 C07K7/02 A61K38/07  
A61K38/06 A61K38/08 A61K38/03

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07K C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADEL, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) In der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
P, X	WO 2005/058943 A (BAYER HEALTHCARE AG; ENDERMANN, RAINER; EHLERT, KERSTIN; RADDATZ, SIEG) 30. Juni 2005 (2005-06-30) Seite 155 - Seite 157; Anspruch 1 Seite 164; Anspruch 9	1-15

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Juni 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/06/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Fink, D

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2006/002617

### Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl sich der Anspruch 15 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002617

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03106480	A	24-12-2003	AU	2003245928 A1	31-12-2003
			BR	0311948 A	29-03-2005
			CA	2489454 A1	14-12-2004
			CN	1675236 A	28-09-2005
			DE	10226921 A1	24-12-2003
			EP	1515983 A1	23-03-2005
			JP	2006511446 T	06-04-2006
			MX	PA04012438 A	19-04-2005
WO 2005058943	A	30-06-2005	DE	10358824 A1	21-07-2005